

Gonadotropinsekretion nach pernasaler Stimulation
mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-Äthylamid bei
gesunden Männern und präpubertären Jungen

MICHAEL DEPPER

Diss
Mann
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Abteilung für Klinische Endokrinologie
der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Gonadotropinsekretion nach pernasaler Stimulation
mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-Äthylamid bei
gesunden Männern und präpubertären Jungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Michael Depper

aus Kaiserslautern

Mainz 1984

Dekan: Professor Dr. med. J. Michaelis

1. Gutachter: Professor Dr. med. J. Happ

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. phil. nat. U. Krause

Tag der Promotion : 10. April 1985

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
I. Einleitung	1
I.1. Geschichtlicher Rückblick	1
I.2. Für die GnRH-Sekretion bedeutsame anatomische Strukturen	4
I.3. Bildung und Freisetzung von GnRH	5
I.4. Wirkung von GnRH am Zielorgan	5
I.5. Zielorgane von LH und FSH	6
I.6. Regelkreis der Hormonsekretion	7
I.7. Chemie von GnRH und von einigen seiner potenten Analoge	8
I.7.1. GnRH	8
I.7.2. Potente GnRH-Analoge	8
II. Fragestellung	10
III. Material und Methoden	11
III.1. Versuchsanordnung	11
III.2. Probanden	13
III.3. Testsubstanzen	13
III.4. Bestimmungsmethode von LH und FSH	14
III.5. Erforderliche Geräte	15
III.6. Darstellung der Ergebnisse	15

III.7. Statistische Auswertung	17
IV. Ergebnisse der Untersuchungen	18
IV.A. Pernasale Applikation von D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ - GnRH-EA bei erwachsenen Probanden	18
IV.A.1. Pernasale Applikation von D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ - GnRH-EA in unterschiedlicher Dosierung bei einem erwachsenen Probanden	18
IV.A.2. Pernasale Applikation von 20 ug D-Leu ⁶ -des- Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei 6 männlichen Probanden	20
IV.A.3. Pernasale Applikation von 50 ug D-Leu ⁶ -des- Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei 6 männlichen Probanden	20
IV.A.4. Pernasale Applikation von 100 ug D-Leu ⁶ - -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei 6 männlichen Pro- banden	22
IV.A.5. Vergleich der Einzelkurven nach pernasaler Applikation von 50 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH- -EA bei 6 männlichen Probanden	22
IV.A.6. Vergleich der Stimulationen mit den ver- schiedensten Dosen (20, 50 und 100 ug) bei 6 männlichen Probanden	25
IV.B. Vergleich der Maximalanstiege von LH und FSH sowie der Flächen unter den Kurven der Nettoanstiege der LH-Sekretion nach per- nasaler Applikation von 50 ug mit denen nach subcutaner Applikation von 5 ug D-Leu ⁶ -des- Gly ¹⁰ -GnRH-EA	27

IV.B.1.	Vergleich der Maximalanstiege von LH bzw. FSH nach Applikation von 50 µg des Analogs mit denen nach 5 µg subcutaner Applikation	27
IV.B.2.	Vergleich der unter den Kurven der Nettoanstiege der LH-Sekretion nach pernasaler Applikation von 50 µg des Analogs ermittelten Flächen mit den Flächen nach 5 µg subcutaner Injektion des Analogs	27
IV.C.	Applikation von 200 µg originärem GnRH (Hoechst) mittels Nasenspray alle 2 Stunden bei 2 gesunden männlichen Erwachsenen	29
IV.D.	Präpubertäre Jungen	31
IV.D.1.	Zweimalige Applikation von 200 µg originärem GnRH bei 3 präpubertären Jungen im Abstand von einer Stunde	31
IV.D.2.	Applikation von 20 µg D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei einem präpubertären Jungen	31
V.	Zusammenfassung der Ergebnisse	35
VI.	Diskussion	37
VII.	Zusammenfassung	45

VIII. Anhang	46
VIII.1. Tabellenverzeichnis	47
VIII.3. Literaturverzeichnis	63
VIII.4. Abbildungsverzeichnis	79

I. EINLEITUNG

I.1. Geschichtlicher Rückblick

Auf die Existenz von Gehirnstrukturen, die der Hypophyse übergeordnet sind, wiesen Hohlweg und Junkmann (1932) hin. Erst Green (1952) wies nach, daß der Hypothalamus der Hypophyse regulativ vorangestellt ist. Die These, daß neurohumorale Faktoren aus dem Hypothalamus regulativ auf die Hypophyse einwirken, bestätigten Halasz et al. (1962). Nach Einpflanzung von Hypophysenvorderlappengewebe in den Hypothalamus fand sich trotz Trennung des Transplantates von der Nerven- und Gefäßversorgung kein Funktionsausfall. Der direkte Nachweis von Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Faktor (LRF) gelang durch Auslösen der Ovulation bei Ratten nach intrahypophysärer Infusion von Hypothalamusextrakt (Nikitowitch-Winer, 1962; McCann et al., 1962). Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Faktor wurde in der folgenden Zeit bei verschiedenen Spezies nachgewiesen: So bei Kaninchen (Campbell et al., 1964; Endröczy et al., 1965), bei Schafen (Schiavi et al., 1963; Johnson et al., 1963/64; Fawcett et al., 1968), bei Hunden (Yamashita, 1966; Endröczy et al., 1965), bei Katzen (Campbell et al., 1964), bei Schweinen (Arimura et al., 1967), bei Rindern (Schally et al., 1964; Kuroshima et al., 1965), bei Affen (Campbell et al., 1964), schließlich bei Menschen (Schally et al., 1967, 1970a, 1970b; Heller et al., 1968; Kumasaka et al., 1969). Kastin et al. (1969) fanden nach Gabe eines aus Schweinehypothalami extrahierten Releasing-Hormons beim Menschen eine Freisetzung von LH und FSH aus Hypophyse. Dabei zeigte sich, daß der Anteil der Sekretion von Luteinisierendem Hormon (LH) quantitativ den des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) übertraf.

Aufgrund dieser ausgeprägten Wirkung auf die LH-Sekretion wurde das Releasing-Hormon als Luteinizing Hormone - Releasing Hormon (LHRH) bezeichnet.

Martini et al. (1969) konnten der LH -bzw. FSH-Ausschüttung bestimmte anatomische Substrate im Hypothalamus zuordnen; es kam nach Zerstörung bestimmter Areale zu einem isolierten Ausfall der LH -bzw. FSH-Ausschüttung. Dennoch konnte bislang keine Substanz gefunden werden, die vorwiegend die FSH-Sekretion stimuliert. Da LH und FSH auch als gonadotrope Hormone bzw. als Gonadotropine bezeichnet werden, wird LHRH auch als Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) bezeichnet.

Noch im Jahre 1971 wurde von Matsuo et al. die Strukturanalyse von aus Schweinehypothalami stammendem GnRH veröffentlicht. Anfang 1972 publizierte Burgus et al. die Primärstruktur von Schafs-GnRH. Hierbei ergab sich, daß die von Matsuo et al. (1971) gefundene Struktur des Schweine-GnRH völlig identisch war mit der von Burgus et al. (1972) analysierten Struktur von Schafs-GnRH. Noch im Jahre 1971 gelang es Schally und Mitarbeitern (Matsuo et al., 1971) die Synthese von GnRH. Kurz darauf gelang auch anderen Gruppen (Monahan et al., 1971; Rivaille et al., 1971; Geiger et al., 1971; Chang et al., 1972) die Synthese dieses Hormons. Eine Vergleichsstudie zwischen natürlichem GnRH und synthetischem GnRH zeigte, daß ihre beiden Dosis - Antwort - Regressionsgeraden völlig parallel verliefen.

In der Folgezeit konnten mittels des synthetischen GnRH physiologische und pathophysiologische Zusammenhänge geklärt werden. Daß natürliches bzw. synthetisches GnRH nicht

geschlechtsspezifisch wirkt, zeigten Kastin et al. (1969/1972). Bald fand GnRH auch Eingang in die klinische Diagnostik zur Differenzierung zwischen hypothalamischer und hypophysär bedingter Gonadenstörung (Franchimont 1974/1976). Ein erster therapeutischer Erfolg mit GnRH konnte 1971 von Kastin et al. erzielt werden. Es gelang ihm bei einer Frau mit hypothalamisch bedingter Amenorrhoe eine Ovulation auszulösen. Bergada et al. (1972), Mortimer et al. (1974), Happ et al. (1975a) und Besser et al. (1976) waren bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus erfolgreich, ebenso Zarate et al. (1973) bei Patienten mit idiopathischer Azoo- und Oligozoospermie. Zu guten therapeutischen Behandlungsergebnissen des Hodenhochstandes gelangten auch Bartsch et al. (1974), Happ et al. (1975b) nach intramuskulärer bzw. intranasaler Applikation von GnRH. Dabei erforderten die nach pernasaler Applikation nur kurzzeitig andauernden effektiven Wirkspiegel häufige Applikationen sowie einen relativ großen Verbrauch an Substanz. Hieraus folgte auch das Bestreben ein synthetisches Analog zu finden, das mit diesen Nachteilen nicht behaftet war.

Eine weitere Entwicklung zielte auf die Synthese von GnRH-Antagonisten ab (Vale et al., 1972, Coy et al., 1973, Vilchez-Martinez et al., 1974b, 1975, Ferland et al., 1975, Labrie et al., 1976), die mit dem natürlichen GnRH um die hypophysären Rezeptoren für GnRH konkurrieren. Eine neue Form der kontrazeptiven Therapie schien auf diesem Wege möglich zu werden (Coy et al., 1973). Doch zeigte sich bald, daß auch potente GnRH-Agonisten eine antigonadotrope Therapie ermöglichen. Es zeigte sich nämlich, daß GnRH-Superagonisten in hoher Dosierung eine paradoxe Wirkung besitzen in dem sie

über eine Down-Regulation der GnRH-Rezeptoren zu einer Hemmung der Gonadotropinsekretion führen (Sandow et al., 1980).

1.2. Für die GnRH-Sekretion bedeutsame anatomische Strukturen

Mittels stereotaktischer Operationen war es möglich, Funktionen von Hirnarealen entweder durch Zerstörung oder durch Stimulationsversuche zu lokalisieren. So fanden Martini et al. (1969) nach Zerstörung bestimmter Areale im Hypothalamusbereich einen Ausfall der LH -bzw. FSH-Ausschüttung. Barraclough et al. (1961), Flerko et al. (1961), Desclin et al. (1962) versuchten mittels Stimulationsversuchen weiteren Einblick in die Funktion von Zwischenhirnarealen zu gewinnen. Sie fanden daß die zyklische Abgabe von LH in der vorderen präoptischen Region kontrolliert wird. Im Gebiet des Nucleus arcuatus und in den ventralen Anteilen des Nucleus ventromedialis wird hingegen die basale LH-Inkretion kontrolliert. Inzwischen sind die anatomisch und physiologisch relevanten Strukturen zum großen Teil in ihren Zusammenhängen aufgeklärt (Labhart, 1978). Der Hypothalamus besteht aus dem hypophysenfernen Anteil, der Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis umfaßt, einem medial gelegenen hypophysennahen Anteil im Tuber cinereum, der Nucleus tuberis infundibularis, Nucleus hypothalamicus ventromedialis und Area periventricularis umfaßt und einem lateralen Gebiet des Tuber cinereum mit Nucleus tuberomaxillaris und Nuclei tuberis laterales. Nach kaudal hängt die Hypophyse an, die sich wiederum in Neurohypophyse (Hinterlappen) und Adenohypophyse (Vorderlappen) gliedert. Teil der Adenohypophyse ist die Pars infundibularis mit der Eminentia mediana.

1.3. Bildung und Freisetzung von GnRH

Im Nucleus infundibularis sowie im Nucleus ventromedialis erfolgt die RNS -unabhängige Synthese und Freisetzung von GnRH (Millar et al., 1976) sowie die Weiterleitung in membranumschlossenen Granula über die marklosen Axone des Tractus tubero-hypophysealis in die Eminentia mediana der Adenohypophyse. Von hier wird das GnRH über die Kapillaren des Pfortadersystems der Hypophyse zum Hypophysenvorderlappen weitergeleitet. Im Hypophysenvorderlappen bindet sich das Releasing-Hormon an Rezeptoren der Zellmembranaußenseite, wodurch im Zellinnern cAMP als second messenger frei wird, was dann zur Bildung bzw. Freisetzung von LH und FSH führt. Die Transmittersubstanzen Noradrenalin und Serotonin scheinen stimulierend auf die GnRH-Freisetzung zu wirken, das Dopamin hingegen inhibierend (Brown, 1967; Fuxe et al., 1976). Die Wirkung anderer Neurotransmitter ist noch nicht hinreichend geklärt (McCann et al., 1977).

1.4. Wirkung von GnRH am Zielorgan

Zielorgan des GnRH sind die basophilen Zellen (δ -Zellen) der Adenohypophyse (Wittkowski, 1971). cAMP führt in diesen Zellen als second messenger zu zwei Reaktionen : einmal werden binnen weniger Minuten (Fleischhauer und Wittkowski, 1976) LH und FSH ausgeschüttet (Emeiozytose), zum anderen kommt es zu einer mehrere Stunden dauernden de-novo-Synthese von Gonadotropinen und ihrer Speicherung in Granula. Die unterschiedliche Bildung und Ausschüttung von LH und FSH am Zielorgan könnte unter der Voraussetzung, daß nur ein Releasing-Hormon an ein und derselben Erfolgs-

zelle wirkt, dadurch ermöglicht werden, daß zum einen die Erfolgszelle über LH -bzw. FSH- spezifische Rezeptoren verfügt, zum anderen diese Rezeptoren über die jeweilige LH -bzw. FSH-Ausschüttung mittels Feedback-Mechanismus alteriert werden (Spona, 1974; Spona, 1976). Ähnlich wie beispielsweise beim Cortisolserumspiegel liegen auch die Gonadotropinserumspiegel zwischen 6Uhr und 8Uhr morgens am höchsten. Die LH-Serumbasalspiegel wie auch die LH-Serum-maximalanstiege liegen über denen von FSH (Rowe et al., 1975; Baker et al., 1976).

I.5. Zielorgane von LH und FSH

Über das venöse System gelangen LH und FSH von der Hypophyse zu ihren glandulären Erfolgsorganen, dem Hoden und dem Ovar. Beim Mann bringt LH in den Leydigischen Zwischenzellen die Testosteronbildung in Gang indem es sich an der Bindung von Pregnenolon aus Cholesterin beteiligt. FSH hingegen regt beim Mann die testosteronabhängige Spermiogenese in den Hodenkanälchen an indem es die Bildung eines Bindungsproteins stimuliert, welches als Vehikel für Testosteron zur Überwindung der Blut-Hoden-Schranke dient.

Während nun die Ausschüttung von LH und FSH aus dem Hypophysenvorderlappen beim Mann relativ konstant ist, kommt es bei der Frau nach der Pubertät zu einer zyklischen Hormonausschüttung während des Menstruationszyklus, d.h. die Ausschüttung dieser beiden Hormone ändert sich relativ zueinander ständig. FSH steuert die Follikelreifung und die Östrogenproduktion; die FSH-Sekretion steigt in dieser Phase an. Das gebildete Östrogen führt zu einer Stimulierung der LH-

und FSH-Freisetzung, was wiederum die Östrogensekretion fördert. Diese positive Rückkoppelung führt zu sehr hohen LH-Spiegeln, wodurch es am 14. Tag zum Eisprung kommt. Sowohl Ausbildung wie auch Erhaltung des Corpus luteum werden durch LH beeinflusst, ebenso fördert es die Progesteronbildung. Erst der Abfall von LH führt zu einer Rückbildung des Gelbkörpers und damit zu einem Abfall des Östrogen- und Gestagen-Spiegels.

1.6. Regelkreis der Hormonsekretion

Wie die meisten Regelungsvorgänge im Organismus unterliegt auch die Hormonbildung und Hormonausschüttung einer Rückkoppelung ("Feedback"), wobei man zwischen positiver und negativer Rückkoppelung unterscheidet. Bei der positiven Rückkoppelung verstärkt die Antwort das ursprüngliche Signal, das wiederum zu einer verstärkten Antwort führt. Bei der negativen Rückkoppelung wird das ursprüngliche, auslösende Signal durch die Antwort des Signalempfängers wieder verringert. Um eine negative Rückkoppelung handelt es sich im Hypothalamus - Hypophysensystem. Hier kommt es nach Anstieg von LH und FSH zu einer reaktiven Antwort des Hypothalamus indem die GnRH-Sekretion gebremst wird (Short loop feed back) (David et al., 1966; Szontagh et al., 1964; Labhard, 1978). Testosteron hemmt beim Mann in negativer Rückkoppelung die LH-Ausschüttung (Stewart-Bentley et al., 1974; Franchimont und Poulrier, 1977). Die FSH-Ausschüttung wird durch Inhibin gebremst (Franchimont et al., 1975). Der Angriffspunkt des Inhibins ist in der Hypophyse lokalisiert (Bramble et al., 1975). Beim Mann hemmen Östrogene LH und FSH während bei der Frau die Östrogene die FSH-Ausschüttung hemmen.

Bei der Frau bewirkt wie oben schon erwähnt der Anstieg des Östrogens einen Anstieg der LH-Sekretion durch positive Rückkoppelung und zwar sowohl über Hypothalamus als auch über Hypophyse (Schindler et al., 1974). Die Rückkoppelung der Sexualhormone auf Hypophyse und Hypothalamus bezeichnet man als Long loop feed back. Dieser Mechanismus wurde bereits von Hohlweg und Chanarro (1937), Sawyer et al. (1949), Flerko (1957) vermutet und bestätigt. Indirekt wiesen dies Döcke und Dörner (1965) nach, indem sie durch Östrogenimplantation in den Hypophysenvorderlappen und in den Hypothalamus eine Corpora lutea - Bildung auslösten.

I.7. Chemie von GnRH und von einigen seiner potenten Analoge

I.7.1. GnRH

GnRH ist ein Decapeptid mit der Aminosäuresequenz p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂. Am Aminosäureende steht die Pyroglutaminsäure (p-Glu). Dabei ist die erste Hälfte des Moleküls (p-Glu-His-Trp) mit dem N-terminalen Anteil die funktionelle Gruppe während die zweite Hälfte mit dem C-terminalen Ende (Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) für die Bindung und den Transport verantwortlich ist (Nair et al., 1976). Der Abbau des GnRH erfolgt durch Peptidasen vorwiegend durch Spaltung zwischen den Aminosäuren 6 und 7 (Griffiths et al., 1974).

I.7.2. Potente GnRH-Analoge

Mit der Entwicklung eines Nonapeptids, bei dem in Position 10 das C-terminale Glycinamid durch Äthylamin (EA) ersetzt

wurde (Coy et al., 1975) kam man einen wesentlichen Schritt weiter. Das in dieser Arbeit untersuchte p-Gly-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH CH₂CH₃ (D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA) wird nach den Richtlinien der Kommission für biochemische Nomenklatur (CBN) der IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) mit der Formel [D-Leu⁶]GnRH (1-9) nonapeptide-EA angegeben. Für die nachgewiesene erheblich höhere Aktivität dieses Nonapeptids (Coy et al., 1975; Vilchez-Martinez et al., 1974a; De La Cruz et al., 1975; Kumasaka et al., 1977; Gonzalez-Barcena et al., 1976; Happ et al., 1979) wurden zwei Möglichkeiten diskutiert. Einmal eine verbesserte Bindungskonformation am Molekülende, zum anderen eine verminderte enzymatische Abbaurate des Peptids durch Carboxypeptidase am C-terminalen Ende. Bei Halbwertszeitmessungen ergaben sich jedoch bei originärem GnRH als auch bei dem Analog gleiche Zeiten, sodaß die zweite mögliche Erklärung damit ausgeschlossen wurde und man letztlich die verbesserte Bindungskonformation am Molekülende dafür verantwortlich macht (Coy et al., 1975).

II. FRAGESTELLUNG

Von natürlichem und synthetischem GnRH ist bekannt, daß es pernasal verabreicht wenig effektiv ist. Erst Dosismengen, die um ein vielfaches über den subcutan bzw. intravenös verabreichten effektiven Mengen liegen, bringen erkennbare Wirkungen (Mortimer et al., 1974; Dahlen et al., 1974). Obendrein ist die Wirkdauer sehr beschränkt, d.h. nach 2 bis 4 Stunden werden im allgemeinen die Basalspiegel wieder erreicht (Mortimer et al., 1974; Dahlen et al., 1974). Hinzu kommt, daß eine Therapie mit synthetischem GnRH recht teuer ist aufgrund der aufwendigen Synthese. Insbesondere aber für eine Dauertherapie wäre ein pernasaler Applikationsmodus wünschenswert, da dieser erheblich praktikabler ist. Gerade bei pernasaler Applikation ist jedoch der Substanzverbrauch besonders hoch. Die außerordentlich potente Wirkung des Analogs D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH- EA veranlaßte uns zunächst an gesunden Männern und in der Folge an präpubertären Jungen die pernasale Wirksamkeit dieses Analogs im Hinblick auf eine praktikable Dauertherapie bei Erwachsenen und Kindern zu untersuchen, um geeignete Dosierungen herauszuarbeiten.

III. MATERIAL UND METHODEN

III.1. Versuchsanordnung

In einer Pilotstudie wurden zunächst an einer gesunden Testperson therapeutisch effektive Dosis-Wirkungsprofile ermittelt. Dies erfolgte durch pernasale Applikation einer jeweiligen Dosis von 10, 20, 50, 100, 200 und 500 µg des zu testenden GnRH und anschließender Bestimmung der Serumgonadotropinspiegel.

In Folge wurden fünf weiteren gesunden männlichen Probanden 20, 50 und 100 µg des GnRH in aufsteigender Dosierung im Abstand von ca. 1 Woche pernasal appliziert und die resultierenden Serumgonadotropinspiegel bestimmt.

Nach erfolgter Auswertung der Ergebnisse wurde 3 kryptorchen Jungen im Alter von 9 Jahren zweimal im Abstand von einer Stunde 200 µg synthetisches GnRH (Hoechst) pernasal appliziert. Darüberhinaus wurde später einem dieser mit 200 µg synthetischem GnRH (Hoechst) vorgetesteten kryptorchen Jungen eine Dosis von 20 µg pernasal appliziert. Die Testpersonen wurden angehalten, nüchtern zu den Tests anzutreten. Der Testbeginn lag zwischen 7.30 Uhr und 8.00 Uhr am Morgen, d.h. um diese Zeit wurde die erste Blutprobe entnommen. Die Testpersonen blieben über die Testdauer in einer entspannten Haltung. Die Kalorienzufuhr wurde möglichst niedrig erhalten (Mineralwasser, Kekse) und fand in kleinen, über den Tag gleichmäßig verteilten Portionen statt. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Tests betrug wenigstens 5 Tage. Die Proben wurden mittels Flügelkanülen (Microflex, 1,2 mm), die in eine Armvene eingeführt wurden und dort über die gesamte Testzeit verblieben, halbstündlich bzw. stündlich entnommen.

Die halbstündlichen Blutentnahmen erfolgten eine Stunde vor bis zwei Stunden nach Applikation der Testsubstanz, danach bis zur 8. Stunde nach Applikation in einstündigem Abstand. Die gewonnenen Blutproben wurden nach jeweils 2 Stunden zentrifugiert (3000 U/min) und die dabei gewonnenen, abpipettierten Seren wurden bis zur radioimmunologischen LH -bzw. FSH-Bestimmung in Polystyrol-Röhrchen in tiefgefrorenem Zustand (-18°C) aufbewahrt. Über die 9stündige Testdauer hinweg wurden die Kanülen mit Thrombophob ca. alle 20 Minuten gespült, um einem Verschluß der Kanülen vorzubeugen. Die pernasale Verabreichung der wässrigen GnRH-Tropflösung erfolgte mittels Pipetten (Eppendorf) bzw. Micro-literspritzen (Hamilton) und zwar wurde die jeweils zuzuführende Menge je zur Hälfte in je ein Nasenloch eingeführt und so-dann unter Schnupfen und Reiben der Nasenflügel über dem Septum gleichmäßig über die Nasenschleimhaut verteilt. Da-bei wurde darauf geachtet, daß von der Lösung möglichst nichts in den Rachenraum floß und somit hätte verschluckt werden können. Bei größeren Mengen (200 ug, 500 ug) wurde die Tropfmenge in 2-minütigem Abstand zu je einmal 50 ug pro Nasenloch verabreicht.

Bei den mit 200 ug synthetischem GnRH (Hoechst) getesteten kryptorchen Jungen erfolgte die Blutentnahme 60, 30 und 0 min vor sowie 20, 30, 45, 60, 90, 105, 120, 150, 180 min nach Applikation. Bei dem mit 20 ug getesteten kryptorchen Jungen erfolgte die Blutentnahme 60, 30 und 0 min vor sowie 30, 45, 60, 90, 105, 120, 240 und 360 min nach Applikation.

III.2. Probanden

Sechs männliche Studenten im Alter zwischen 22 und 30 Jahren stellten sich als Testpersonen zur Verfügung. Sie waren alle in gesundheitlich gutem Zustand. Bei keinem lagen Zeichen einer endokrinen Störung vor. Bei weiteren drei Testpersonen handelte es sich um präpubertäre Jungen im Alter von 9 Jahren mit Kryptorchismus.

III.3. Testsubstanzen

Bei dem GnRH handelt es sich um das D-Leu⁶-des-Gly-¹⁰ GnRH-Äthylamid. Die Substanz wurde von der Firma Serono GmbH, Freiburg zur Verfügung gestellt und lag als lyophilisierte Trockensubstanz vor, die vor Gebrauch in einem Lösungsmittel gelöst wurde.

Lösungsmittel (Serono)

Natriumacetat	2,27 g
Sorbit	21,40 g
Glycerin	26,40 g
Natriumchlorid	7,60 g
Methyl-4-Hydrooxybenzoat	0,26 g
Propyl-4-Hydrooxybenzoat	0,14 g
Salzsäure 0,1% auf pH 5,5 mit Wasser auf 1 Liter auffüllen.	

1 mg Lyophilisierter Trockensubstanz wurde 1 ml des o. g. Lösungsmittels zugesetzt.

III.4. Bestimmungsmethode von LH und FSH

Die Hormone LH und FSH wurden radioimmunologisch in einer Doppel-Antikörper-Methode bestimmt. (Reuter et al., 1973). Es wurde ein Kit der Fa. I.R.E. (Institut National des Radio-éléments), Fleurus, Belgien verwendet, geliefert über die Fa. IDW (Isotopendienst West GmbH), Dreieich, Bundesrepublik Deutschland. Zur Vermeidung der Interassay Varianz wurden alle Serumproben eines Probanden in einem Ansatz bestimmt. Dabei wurden alle Hormonbestimmungen 3fach angesetzt. Betrug die Standardabweichung vom Mittelwert der Dreifachbestimmung mehr als 10%, wurde der Mittelwert der zwei am nächsten beieinanderliegenden Werte herangezogen. Bei zu großer Streuung aller drei Werte erfolgte die Hormonbestimmung in einem erneut durchgeführten Ansatz. Zur Fehlerkennung wurden zusätzlich zwei Kontrollseren mitgeführt, wobei die Konzentration des einen Serums im männlichen Normbereich, die Konzentration des anderen Serums im postmenopausalen Bereich, also relativ hoch lag.

Die Konzentrationsangaben sind in mU/ml des 2. IRP-HMG ausgedrückt, welches im Assay als immunologischer Standard benutzt wurde. In früheren laborinternen Untersuchungen (Otte, 1982; Schiebe, 1982) hatte sich eine Parallelität der Standardkurve zu hypophysären Standards wie 69/104 und dem im Kit enthaltenen Standardhormon erwiesen. Des weiteren entspricht nach Angaben der Firma 1 ng des im Kit enthaltenen hypophysären IH-Standards 2,2 mU 68/104 MRC bzw. 66 ng LER 907.

1 ng des im Kit enthaltenen hypophysären FSH-Standards entspricht 2,8 mU 68/39 MRC bzw. 170 ng IER 107. So entspricht 1 ng des im Kit enthaltenen IH-Standards 10 mU des 2. IRP-HMG und 1 ng des FSH-Standards 4 mU des 2. IRP-HMG.

Der Variationskoeffizient für diese Kits bezüglich der Intra-assay-Variation wird von der Firma für LH mit 5 - 6,6% und für FSH mit 8,7 - 10,3% angegeben. Für die Inter-assay-Variation gilt ein Variationskoeffizient für IH von 12,5 - 15,3 % sowie für FSH von 8,4 - 19,5%. Die Sensitivität der Methode beträgt laut Angaben der Firma 0,02 ug für IH und 0,01 ug für FSH.

III.5. Erforderliche Geräte

Automatische Mikropipette (Dilumatik, Braun Melsungen)
Repetier-Spritze " Ultra Asept "
Polystyrol - Teströhrchen mit Stopfen (Greiner & Söhne)
Rotator 25 UpM (Heidolf Elektro KG)
Magnetrührer (IKA-KMO)
Vibrationsmischer (Boskamp)
Mikropipette (Hamilton)
Zentrifuge über 2500 g (Heraeus-Christ)
Automatischer Gammazähler (Tracerlab)
Wasserstrahlpumpe

III.6. Darstellung der Ergebnisse

Die Anstiege der Serumgonadotropinkonzentrationen wurden zu einem Teil zur besseren Veranschaulichung als Nettoanstiege dargestellt. (Δ LH, Δ FSH). Die drei Meßwerte vor der Stimulation wurden wegen der relativ großen Schwankungen gemittelt und als mittlere Basalspiegel (MBL = "mean basal level ") bezeichnet, da der mittlere Basalspiegel für den weiteren Kurvenverlauf einen zuverlässigeren Bezugspunkt bietet (Santen et al., 1973).

Um 50 ug des GnRH nach pernasaler Applikation mit der s.c.Injektion von 5 ug des GnRH (Weber, 1980) vergleichen zu können, wurde zum einen bei drei Probanden ein Vergleich der Mittelwerte aus den drei Nettomaximalanstiegen (=Maximalspiegel abzüglich Basalspiegel) nach pernasaler bzw. subcutaner Applikation durchgeführt. Zum anderen wurden die Flächen unter den Kurven der Nettoanstiege des Serum- LH über die Dauer von 8 Stunden ermittelt. Zu diesem Zwecke wurden die Flächen unter den Nettoanstiegskurven auf Millimeterpapier ausgezählt. Die Ermittlung der Flächen gibt eine verlässlichere Auskunft über den Verlauf der Serumspiegel und die Wirkdauer. Zur Sicherheit wurden in einer Nachbestimmung die Basal- und Maximalwerte der pernasalen Applikation in einem Ansatz zusammen mit den Proben nach s.c. Injektionen des GnRH bestimmt. Dabei hatten sich die erneut bestimmten Werte als nahezu identisch mit denen der Erstbestimmung erwiesen, sodaß ein Vergleich mit den Werten der subcutanen Applikation erlaubt schien. Wegen der sehr flachen FSH-Anstiege im Serum wurden wegen der damit verbundenen Ungenauigkeit für die FSH-Kurven keine Flächenintegrale ermittelt.

Zum Vergleich mit dem hier getesteten GnRH wurden zusätzlich das LH- und FSH-Kurvenprofil zweier Doktoranden hinzugezogen, die sich im Rahmen ihrer Dissertation im Selbstversuch 6mal 200 ug synthetisches GnRH (Hoechst) im Abstand von 2 Stunden pernasal appliziert hatten.

III.7. Statistische Auswertung

Die statistischen Grundlagen wurden Freudenberg 1962 entnommen.

1. Berechnung des Mittelwertes ($\bar{X}$) aus den Einzelwerten

$$\bar{X} = \frac{\sum n_i \cdot x_i}{n}$$

x = Einzelwert

n = Anzahl der Einzelwerte

$i = 1, 2, 3, \dots, n$

2. Berechnung der Standardabweichung (SE)

$$SE = \frac{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}}{n - 1}$$

3. Berechnung der Standardabweichung des Mittelwertes (SEM)

$$SEM = \frac{SE}{\sqrt{n}}$$

IV. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

IV.A. Pernasale Applikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei erwachsenen Probanden.

IV.A.1. Pernasale Applikation von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA in unterschiedlicher Dosierung bei einem erwachsenen Probanden (D.M., Abb.1, Tab.1 und 2)

Einem männlichen Erwachsenen (D.M.) wurden Dosen von 10, 20, 50, 100 200 und 500 Gamma GnRH verabreicht. Während nach Applikation von 10 ug noch keine zuverlässigen Gonadotropinanstiege im Serum erkennbar sind, kann man nach Gabe von 20 ug einen deutlichen LH-Anstieg im Serum über 8 Stunden beobachten. Der Maximalanstieg liegt mit 49,2 mU/ml um das 2-fache über dem Ausgangswert von 23,7 mU/ml. Diese 20 ug-Dosis wie auch alle höheren Dosen bewirken steile Serum-LH-Anstiege, die oft erst eine halbe Stunde nach Applikation beginnen. Ein erstes Maximum tritt in der Regel nach eineinhalb Stunden auf. Die Serum-LH-Maximalanstiege erreichen das 2-3-fache des Ausgangswertes und die LH-Serum-Spiegel bleiben mit Erreichen der vorgenannten Maxima meist plateauartig über 8 Stunden erhöht. Die FSH-Anstiege sind nach Gabe von 20 bzw. 50 ug GnRH nicht sehr ausgeprägt, dennoch sind die Serum-FSH-Spiegel über 8 Stunden hinweg erhöht. Sehr ausgeprägte FSH-Serumkonzentrationsanstiege findet man nach pernasaler Gabe von 100, 200 und 500 ug GnRH. Nach einem relativ trägen Anstieg mit Erreichen des Maximums nach 4 Stunden bleiben die Serumkonzentrationen bis zur 8. Stunde plateauartig erhöht.

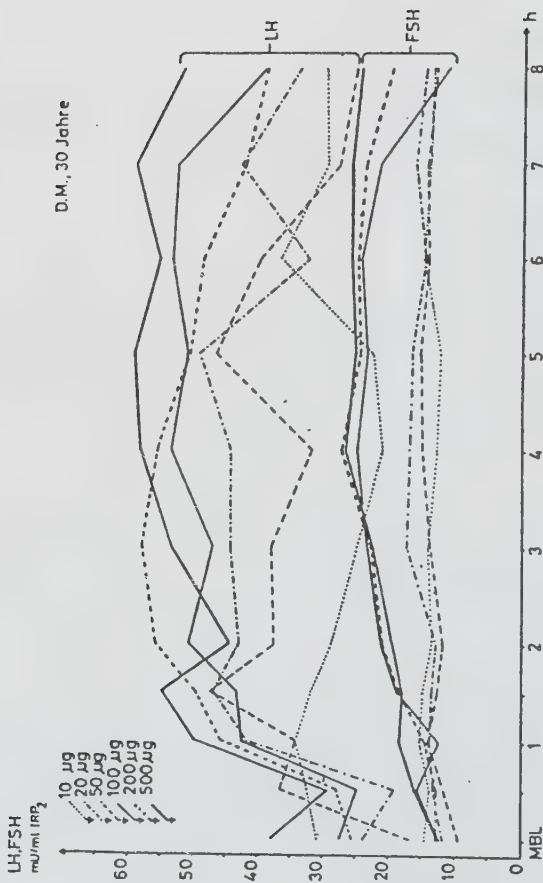


Abb. 1 Serumgonadotropine nach pernasaler Gabe von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA in unterschiedlicher Dosierung bei einem gesunden Mann

IV.A.2. Pernasale Applikation von 20 ug D-Ieu⁶-des-Gly¹⁰-

GnRH-EA bei 6 männlichen Probanden

(Abb.2, Tab.3)

Nach Applikation von 20 ug GnRH bei 6 männlichen erwachsenen Probanden kommt es bei allen zu eindeutigen LH-Anstiegen im Serum. Die Anstiege beginnen teils 30 min, teils aber auch erst 3 bis 4 Stunden nach Applikation des GnRH. Sie zeigen einen unterschiedlich steilen Verlauf und erreichen ihr Maximum nach einer bzw. nach 4 bis 5 Stunden. Einem bei allen zu verzeichnenden Abfall um die 6.Stunde, der im allgemeinen das Basalniveau erreicht, folgt eine Nachschwankung um die 7.Stunde. Der gemittelte Maximalwert liegt um das 1,7-fache über dem gemittelten Ausgangswert.

Deutliche FSH-Anstiege sind bis auf eine Ausnahme (D.M.) nicht erkennbar.

IV.A.3 Pernasale Applikation von 50 ug D-Ieu⁶-des-Gly¹⁰-

GnRH-EA bei 6 männlichen Probanden (Abb.2,Tab.5 und 6)

50 ug des Analogs bewirken bei den vorgenannten 6 Probanden eine sehr ausgeprägte Stimulation von LH. Der Kurvenverlauf der Mittelwertkurven ähnelt dem der 20 ug Dosis. Ein erstes Maximum des LH-Serumspiegels tritt nach 2 Stunden, ein zweites Maximum nach 4 Stunden auf. Die Basalwerte sind nach 8 Stunden noch nicht oder gerade erst wieder erreicht. Der gemittelte LH-Maximalwert liegt um das 2,6fache über dem gemittelten Ausgangswert.

Ebenso kommt es zu eindeutig erhöhten Serum-FSH-Spiegeln über 8 Stunden, deren Anstieg man jedoch eher als gleichförmig und träge bezeichnen muß. Hier liegt der gemittelte FSH-Maximalwert um das 1,6-fache über dem gemittelten Ausgangswert.

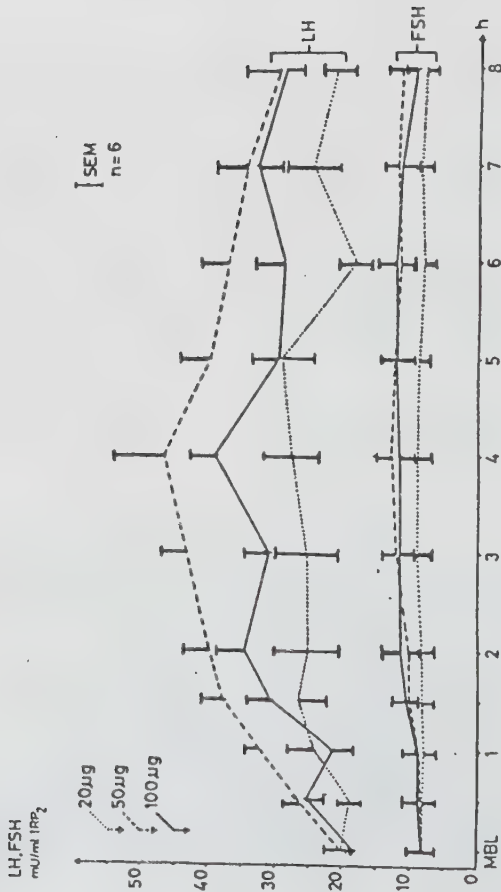


Abb. 2 Serumgonadotropine nach pernasaler Gabe von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA in unterschiedlicher Dosierung bei 6 gesunden Männern

IV.A.4. Pernasale Applikation von 100 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-
GnRH-EA bei 6 männlichen Probanden (Abb.2, Tab.7 und 8)

Auch die 100 ug Dosis bewirkt bei den vorgenannten 6 Probanden eine deutliche LH-Stimulation, wobei mit einer Ausnahme (D.M. Abb.1) die 50 ug Werte nicht erreicht werden. Die Maxima der Mittelwertskurve liegen zwischen 2 und 4 Stunden nach Applikation der 100 ug Dosis. Die Serumkonzentrationen von LH liegen nach 8 Stunden noch immer über dem Ausgangswert. Der gemittelte LH-Maximalwert liegt um das 1,8-fache über dem gemittelten Ausgangswert.

Ebenso deutlich kommt es zu einer FSH-Stimulation wobei die resultierende Mittelwertskurve der nach 50 ug Gabe ähnelt. Wie bei LH liegen auch die FSH-Serumkonzentrationen nach 8 Stunden noch über dem Basalwert. Der gemittelte FSH-Maximalwert liegt um das 1,6-fache über dem gemittelten Ausgangswert. Der Serum-FSH-Spiegel eines Probanden (S.H.) zeigt keinerlei erkennbare Reaktion auf die Verabreichung der 3 Dosen.

IV.A.5. Vergleich der Einzelkurven nach pernasaler Applikation
von 50 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei 6 männlichen
Probanden (Abb. 3 und 4, Tab. 5 und 6)

Vergleicht man die Einzelkurven der vorgenannten 6 Probanden (Abb.3), so zeigt sich, daß die Serum-LH-Maxima zwischen 2 und 4 Stunden nach Applikation erreicht werden. Die LH-Maximalanstiege liegen zwischen dem 2- bis 5-fachen des Ausgangswertes. Nur bei einem Probanden kommt es nach 4 bis 6 Stunden zu einem LH-Serum-Konzentrationsabfall bis auf den Ausgangswert gefolgt von einer deutlichen Nachschwankung.

Die Serum-FSH-Anstiege sind ausnahmslos relativ träge d.h. es kommt erst nach 3 bis 4 Stunden zum Erreichen des Maxi-

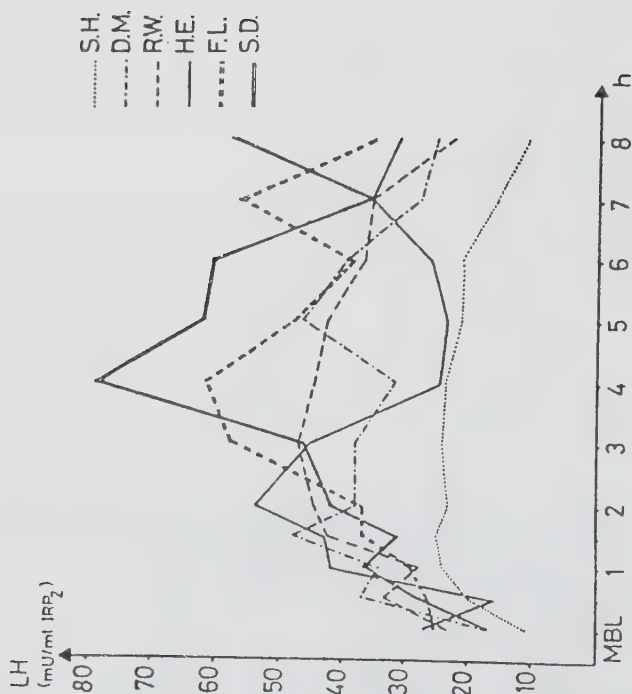


Abb. 3 Serum-LH nach pernasaler Gabe von 50 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei 6 gesunden Männern

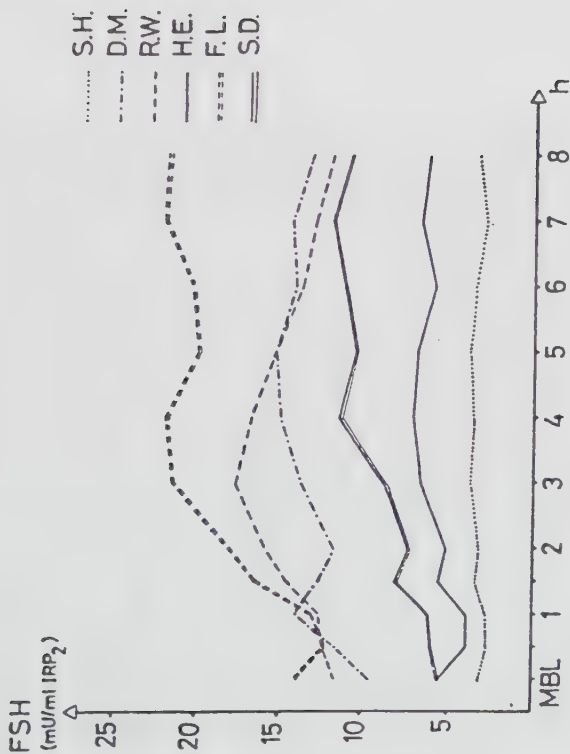


Abb. 4 Serum-FSH nach pernasaler Gabe von 50 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei 6 gesunden Männern

mums und nach geringfügigen Abfall in der 7. Stunde zu einer leichten Nachschwankung. Die FSH-Maximalanstiege liegen zwischen dem 1,3- bis 2,2-fachen des Basalwertes. Die Basalwerte von FSH sind nach 8 Stunden bei keinem der 6 Probanden erreicht.

IV.A.6. Vergleich der Stimulationen mit den verschiedenen Dosen
(20, 50 und 100 ug) bei 6 männlichen Probanden
(Abb. 1, 2 und 5, Tab. 1 bis 9)

Vergleicht man die verschiedenen Dosen der 6 Probanden miteinander, so zeigt sich mit Verabreichung der 50 ug Dosis des Analogs der größte Effekt (Abb. 2). Gleiches bestätigt auch ein Vergleich der nach Verabreichung der jeweiligen Dosis maximal erreichten Nettoanstiege von LH und FSH im Serum (Δ LH, Δ FSH) der 6 Probanden (Abb. 5). Der gemittelte Nettomaximalanstieg nach 50 ug Gabe liegt um das 1,7-fache über dem nach 100 ug Gabe und umfaßt das 2,5-fache über dem nach 20 ug Gabe. Mit einer Ausnahme (D.M. Abb. 1) übertreffen die durch 50 ug-Stimulation bewirkten Serumkonzentrationsanstiege die durch die anderen Dosismengen bewirkten Anstiege. Ebenfalls bewegen sich die LH- und die FSH-Serumspiegel mit einer Ausnahme (H.E.) über 8 Stunden oberhalb ihrer Basalwerte oder erreichen diese nach 8 Stunden gerade wieder.

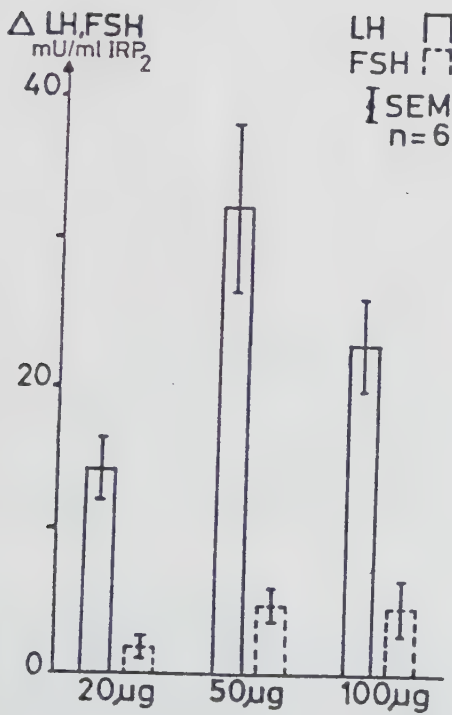


Abb. 5 Anstieg der Serumgonadotropine nach
pernasaler Gabe von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-
GnRH-EA bei 6 gesunden Männern

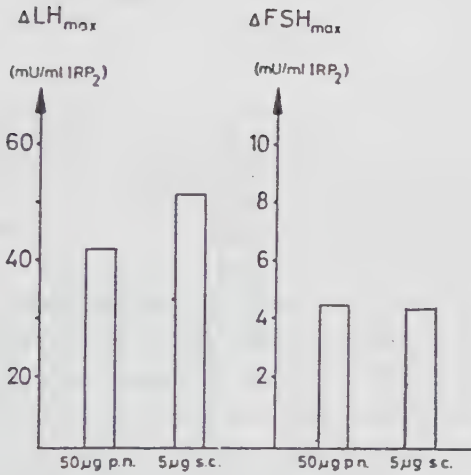
IV.B. Vergleich der Maximalanstiege von LH bzw. FSH sowie der Flächen unter den Kurven der Nettoanstiege der LH-Sekretion nach pernasaler Applikation von 50 ug mit denen nach subcutaner Applikation von 5 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

IV.B.1. Vergleich der Maximalanstiege von LH bzw. FSH nach Applikation von 50 ug des Analogs mit denen nach 5 ug subcutaner Applikation des Analogs (Abb.6, Tab.10)

Der Mittelwert der Maximalwerte der LH-Serumkonzentrationen dreier Probanden (D.M., H.E., S.D.) nach pernasaler Stimulation mit 50 ug des Analogs beträgt 40,2 mU/ml IRP₂, der nach subcutaner Stimulation mit 5 ug des Analogs bei den gleichen Probanden 52,9 mU/ml IRP₂. Bei der von Weber in einer Dissertation (1980) durchgeführten subcutanen Stimulation mit 5 ug des Analogs ergeben sich also etwa 20% höhere Werte als nach pernasaler Applikation. Der Mittelwert der Maximalwerte der FSH-Serumkonzentration der o. g. drei Probanden beträgt nach pernasaler Stimulation mit 50 ug des Analogs 4,6 mU/ml IRP₂, der nach subcutaner Stimulation 4,4 mU/ml IRP₂, d.h. die Nettomaximalanstiege unterscheiden sich nur unwesentlich von einander.

IV.B.2. Vergleich der unter den Kurven der Nettoanstiege der LH-Sekretion nach pernasaler Applikation von 50 ug des Analogs ermittelten Flächen mit den Flächen nach 5 ug subcutaner Injektion des Analogs (Abb.6, Tab.10)

Der Mittelwert der Flächenintegrale unter den LH-Sekretionskurven nach 50 ug pernasaler Applikation bei drei erwachsenen männlichen Probanden (D.M., S.D., H.E.) beträgt 164,0 Flächen-



Flächen des LH-Anstieges

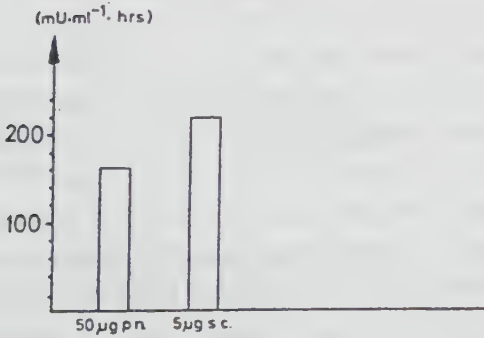


Abb. 6 Anstieg der Serumgonadotropine nach Gabe von 5 µg s.c. bzw. 50 µg pernasal des GnRH-Analogs D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei 3 gesunden Männern

einheiten der nach 5 ug subcutaner Applikation bei den gleichen Probanden 226,9 Flächeneinheiten. D.h. nach pernasaler Stimulation ist der Mittelwert der Flächeneinheiten unter den LH-Sekretionskurven um etwa 35% niedriger als der nach subcutaner Stimulation.

IV.C. Applikation von 200 ug originärem GnRH (Hoechst) mittels Nasenspray alle 2 Stunden bei zwei gesunden männlichen Erwachsenen (Abb.7, Tab.11)

Die beiden erwachsenen Probanden (L.P., H.R.) zeigen einen recht unterschiedlichen Verlauf der LH-Sekretion. Während Proband (H.R.) bereits unmittelbar nach Verabreichung der ersten Dosis einen LH-Anstieg im Serum aufweist, nach 20 min ein Maximum erreicht und sich dann nach direkt erfolgtem Abfall etwa auf Basalspiegellhöhe weiterbewegt, setzt bei dem anderen Probanden (L.P.) erst 30 min nach Applikation des synthetischen GnRH ein Anstieg der LH-Sekretion ein. Das Sekretionsmaximum ist dann etwa bei einer Stunde erreicht und wird von einem langsamen Abfall der LH-Serumkonzentration gefolgt. Auffallend ist hier im Vergleich zu den durch das Analog D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA stimulierten Sekretionskurven die erheblich kürzere Wirkdauer.

FSH steigt bei beiden Probanden unmittelbar nach Applikation des synthetischen GnRH mäßig an, und fällt dann nach 30 bzw. 60 min ebenso wieder ab. Nach dem sechsten Spraystoß bei wiederholter Gabe alle zwei Stunden zeigt der Proband L.P. bei einem erhöhten Ausgangsspiegel dennoch einen weiteren LH-Anstieg, der auch nach zwei Stunden noch nicht beendet zu sein scheint. Die FSH-Kurven nach dem sechsten Spraystoß beginnen ebenso mit einem über dem Basalspiegel liegenden

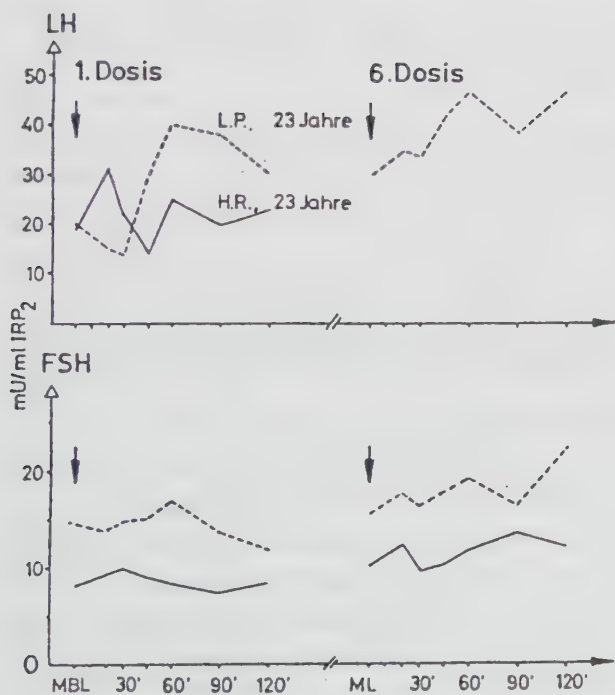


Abb. 7 Verhalten der Serumgonadotropine bei per-nasaler Gabe von 200 ug GnRH alle 2 Stunden bei 2 gesunden Männern

Wert und steigen dann ebenfalls weiter an. Auch hier scheint das Maximum nach zwei Stunden noch nicht erreicht zu sein.

IV.D.Präpubertäre Jungen

IV.D.1. Zweimalige Applikation von 200 ug originärem GnRH bei 3 präpubertären Jungen im Abstand von 1 Stunde (Abb.8, 9, Tab.12)

Bei den drei kryptorchen, präpubertären Jungen kommt es bereits 20 bis 30 min nach Stimulation mit 200 ug des originärem GnRH ähnlich wie nach i.v. Applikation zu einem LH-Maximum, welchem dann ein rascher Abfall folgt. Der nach einer Stunde wiederholte Spraystoß bewirkt ein plateauartiges Kurvenprofil bzw. in einem Fall (B.A.) einen unmittelbaren Anstieg, der auch nach der Zweitapplikation noch nicht beendet zu sein scheint.

Eine gesteigerte FSH-Sekretion als Reaktion auf die GnRH-Stimulation ist bei einem Kind (O.B.) nicht erkennbar ganz im Gegensatz zu den beiden anderen Kindern, die einen ausgeprägten Anstieg der FSH-Serumkonzentration aufweisen. Auffällig ist hier die hohe Sekretion von LH und FSH bei einem der kryptorchen Kinder (B.A.) wozu bemerkt werden muß, daß bei diesem Kind eine zusätzliche Mukoviszidose besteht.

IV.D.2. Applikation von 20 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei einem präpubertären Jungen (Abb.8, 9, Tab.13)

Die bei einem mit 200 ug originärem GnRH vorgetesteten Kind (W.J.) durchgeführte pernasale Gabe von 20 ug des GnRH-Analogs zeigt , daß ein Serum-LH- bzw. FSH-Spiegel wie

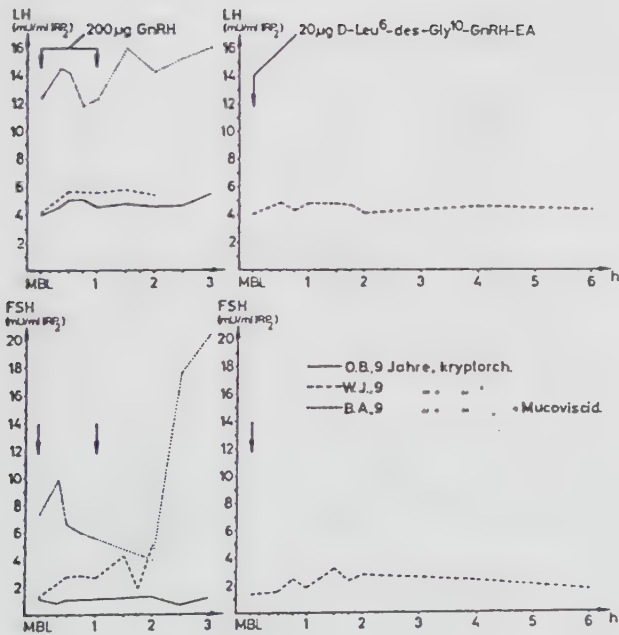


Abb. 8 Verhalten der Serumgonadotropine bei zweimaliger Gabe von je 200 µg GnRH im Abstand von 1 Stunde bzw. einmaliger Gabe von 20 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei Kryptorchchen Jungen

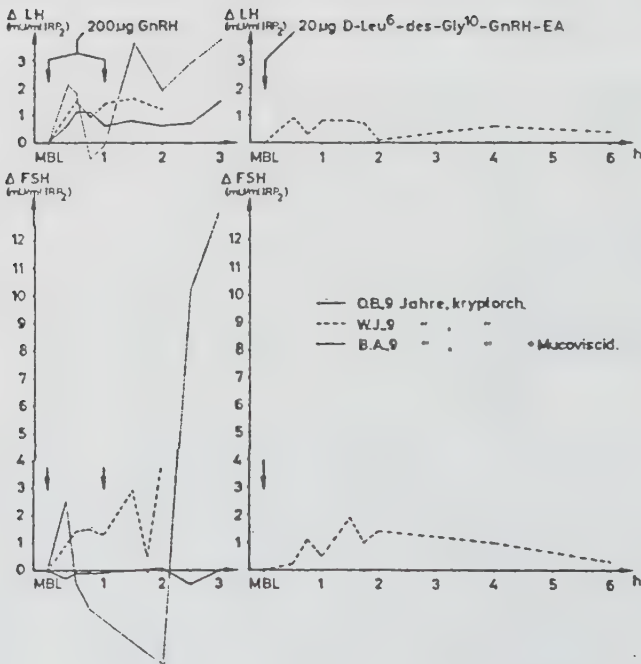


Abb. 9 Nettoanstiege der Serumgonadotropine nach zweimaliger pernasaler Gabe von je 200 µg GnRH im Abstand von 1 Stunde bzw. einmaliger Gabe von 20 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei kryptorchen Jungen

nach Gabe von 200 ug synthetischem GnRH knapp erreicht wurde (Abb.8, 9, Tab. 13). Allerdings sind die LH- und FSH-Serumspiegel nach sechs Stunden noch nicht wieder auf Basalspiegelhöhe abgefallen wie es auch bei den erwachsenen Probanden zu finden ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Eine 200 µg Gabe von originärem GnRH bei zwei Probanden brachte zwar ähnlich hohe Anstiege, wie sie nach Gabe von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA zu sehen waren jedoch war die Wirkdauer verkürzt, d.h. die LH- und FSH-Serumkonzentrationen lagen teilweise bereits eine Stunde nach erfolgter Applikation des originären GnRH unter den Ausgangswerten.

Die Pilotstudie an einem männlichen Probanden zeigte, daß eine Stimulation mit 10 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA ineffektiv war, jedoch die Stimulation mit 20, 50, 100, 200 und 500 µg dieses Analogs zu deutlichen über 8 Stunden anhaltenden LH- und FSH-Serumkonzentrationsanstiegen führte. Die Stimulation mit 20 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA an 6 männlichen Probanden führte zu relativ trägen Serum-LH-Anstiegen mit spätem Erreichen der Maxima und einem Abfall zum Basalniveau um die 6. Stunde. Mit einer Ausnahme kam es zu keiner FSH-Stimulation. Die Gabe von 50 µg des Analogs bewirkte über die gesamte Messdauer von 8 Stunden den höchsten Serum-LH-Spiegel, höher noch als nach Gabe von 100 µg des Analogs. Die Serum-FSH-Mittelwertskurven waren nach 50 bzw. nach 100 µg des Analogs nahezu identisch; ebenso hielt die Serum-FSH-Konzentrationserhöhung über 8 Stunden hinweg an.

Die pernasale Stimulation mit 50 µg des GnRH Analogs brachte im Vergleich zur Stimulation mit 5 µg des Analogs subcutan um 20% geringere LH-Nettomaximalanstiege. Die FSH-Nettomaximalanstiege waren nahezu identisch. Ein Vergleich der unter den LH-Sekretionskurven integrierten Flächen ergab für die subcutane Stimulation einen um 36% höheren Wert als bei pernasaler Stimulation.

Die Gabe von 2 mal 200 ug von orginärem GnRH im Abstand von einer Stunde bei drei kryptorchen Jungenführte zu kurzfristigen Serum-LH- und FSH-Anstiegen, die noch in der ersten Stunde wieder absanken. Erst die Zweitapplikation brachte über 2 bzw. 3 Stunden und länger andauernde LH- bzw. FSH-Erhöhungen.

Die Stimulation mit 20 ug D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA an einem präpubertären Jungen führte zwar zu nicht so ausgeprägten LH- und FSH-Anstiegen wie die Gabe von 200 ug orginärem GnRH, die Serumgonadotropinspiegel waren jedoch über 8 Stunden hinweg erhöht.

VI. DISKUSSION

Nachdem es Schally und Mitarbeitern (Matsuo et al., 1971) gelungen war GnRH zu synthetisieren, wurde seither eine größere Zahl von GnRH-Analoga synthetisiert und getestet und viele dieser Analoga haben sich um ein vielfaches potenter erwiesen als originäres GnRH (Kastin et al., 1971, Rippel et al., 1973, De La Cruz et al., 1975, Coy et al., 1975, Kuhl et al., 1976, Folkers et al., 1976, Wiegelmann et al., 1977b). Das Nonapeptid D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA, welches in dieser Arbeit untersucht wurde, wurde von Coy et al. (1975) synthetisiert und an Ratten (Coy et al., 1975) und Menschen (Kumasaka et al., 1977, Gonzalez-Barcena et al., 1976, Happ et al., 1978b, Happ et al., 1978c) erprobt. Dabei erwies sich im Tierversuch, daß dieses Analog subcutan verabreicht im Vergleich zu synthetischem GnRH-Decapeptid 20 bis 30mal potenter war. Auch am Menschen zeigte sich eine erheblich größere Wirksamkeit. Da sich die kurze Wirkdauer und die geringe pernasale Resorptionsquote (Happ et al., 1975, Bourgingnon et al., 1974, Fink et al., 1974) von GnRH als großer Nachteil der pernasalen Therapie erwiesen hatte, wurden durch die Synthese dieser potenten, langwirksamen Analoga eine Substanzersparnis sowie längere Applikationsintervalle in Aussicht gestellt. In der vorliegenden Untersuchung an 6 gesunden Männern war die pernasale Gabe von 50 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA nötig um eine signifikante Erhöhung der LH bzw. FSH-Spiegel über die Dauer von 8 Stunden herbeizuführen. Die Kurvenprofile nach pernasaler Gabe von D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA unterscheiden sich hier von denen nach pernasaler Gabe des originärem GnRH nicht nur durch die verlängerte Wirkdauer. Auffallend ist, daß der nach pernasaler

Applikation von originärem GnRH charakteristische frühere und steilere LH-Anstieg, der im allgemeinen bei ca. 30 min seinen maximalen Peak hatte (Dahlen et al., 1974, Solbach et al., 1973, Fink et al., 1974, Bourgignon et al., 1974), bei der pernasalen Gabe von Analog nicht in dieser Form zu finden war. Zwar erfolgte nach Stimulation mit dem Analog in der Regel ein fast unmittelbarer Anstieg der LH-Serumkonzentration, aber weniger steil und ohne ein frühzeitigen Peak. Auch kam es bei fast allen Probanden zu einem zweiten Maximum. Dies könnte damit erklärt werden, daß wir es möglicherweise mit zwei LH-Pools zu tun haben (Happ et al., 1976), wobei unter Langzeitinfusion von GnRH der eine Pool aufgrund lang dauernder Stimulation mittels Biosynthese eine weitere LH-Ausschüttung ermöglichen soll. Scheinbar wird dann hier bei Analoggabe vorwiegend der zweite Pool angesprochen im Gegensatz zur einmaligen Gabe von GnRH, wo der zweite Pool fast garnicht angesprochen wird. Hiermit vereinbar ist die sichtbar lange Wirkdauer des Analogs. Etwas schwieriger ist die Antwort auf das verspätete Eintreten des ersten Maximums im Vergleich zu der Sekretionscharakteristik nach pernasaler Gabe von originärem GnRH. Dort sprach das sehr frühe Eintreten des LH-Maximums für eine schnelle pernasale Resorption des originären GnRH. Ob die Resorption des Analogs hier verzögert erfolgt, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen. Eventuell handelt es sich hier auch um ein relativ geringeres Ansprechen des ersten Pools.

Während es nach 20 ug von Analog zu keiner durchgehenden Erhöhung der Serumgonadotropinspiegel über 8 Stunden kam zeigte sich nach Gabe von 100 ug des Analogs, daß der Effekt auf die

Serumgonadotropinausschüttung eher geringer war als nach Gabe von 50 ug. Gleiches bestätigt der Vergleich der nach Verabreichung der jeweiligen Dosis von 20, 50 oder 100 ug erfolgten Nettoanstiege (Δ LH; Δ FSH) der sechs Probanden. Untersuchungen von London et al. (1973) und Fink et al. (1974) haben gezeigt, daß die Applikation von Dosen, die eine gewisse Größe übersteigen, nicht unbedingt mit einer Zunahme der Sekretion von LH und FSH verbunden sein muß. Sie fanden diese Dosis-Wirkungs-Kurvencharakteristik nach einmaliger Gabe von GnRH.

Ein weiteres interessantes Phänomen ist das von Sandow et al. (1980) berichtete. Es zeigte sich, daß auch potente GnRH - Agonisten in hoher Dosierung eine paradoxe Wirkung besitzen. Möglicherweise ist die Ursache für diese Suppressionsphänomene auf hypophysärer Ebene zu suchen. Die Reversibilität der Suppression spricht dabei gegen eine irreversible Schädigung der Hypophyse, sodaß es sich möglicherweise um eine Rezeptor-depletion handeln könnte. Auch ein "short loop feedback" Mechanismus könnte mitbeteiligt sein (Happ et al., 1978a).

Die nach allen Dosisgaben aufgetretenen interindividuellen Unterschiede wurden schon früher beschrieben (Kastin et al., 1972; Yenn et al., 1972; Rebar et al., 1973; Solbach et al., 1973; Bourignon et al., 1974; Dahlen et al., 1974; Kuhl et al., 1976; London et al., 1973). Dabei ergaben Untersuchungen von Yen et al. (1972), daß Körperoberfläche oder Alter in keinem Bezug zu der interindividuellen Variabilität der LH- bzw. FSH-"Response" stehen. Dagegen spricht Rebar et al. (1973) von der Möglichkeit, daß Unterschiede in der hypophysären Empfindlichkeit auf hypothalamische Releasinghormone verantwortlich sein könnten für die von Person zu Person verschiedene LH- bzw. FSH-Ausschüttung nach GnRH Stimulation.

Beim Vergleich der Nettomaximalanstiege von LH und FSH (Δ LH; Δ FSH) nach pernasaler Stimulation mit 50 ug des Analogs mit den Nettomaximalanstiegen nach s.c. Stimulation mit 5 ug des Analogs (Weber, 1980) liegen die LH-Anstiege nach 5 ug Gabe etwa 20% über denen nach 50 ug Gabe. Im Vergleich der Flächenintegrale der LH-Sekretionskurven liegt der Wirkungsgrad der subcutanen Injektion etwa 35% über dem nach pernasaler Stimulation. Die Ursache hierfür liegt wohl in der noch relativ niedrigen pernasalen Resorptionsquote. Auch ist die pernasale Resorption bei dem gleichen Patienten Schwankungen unterworfen, da insuffiziente Schnupftechnik oder alterierte Nasenschleimhaut die Resorption zusätzlich beeinflussen können.

Bei einem Probanden (L.P.), der mit 200 ug originärem GnRH mehrmals im Abstand von zwei Stunden gesprayed wurde, kam es nach dem ersten Spraystoß zu einem deutlichen Anstieg der LH- und FSH-Sekretion, wobei das nach einer Stunde erreichte Maximum bereits von einem deutlichen Abfall gefolgt wurde, was auch anderen früher berichteten Forschungsergebnissen entspricht (London et al., 1973; Solbach et al., 1973; Dahlen et al., 1974; Fink et al., 1974). Die wiederholte pernasale Gabe von 200 ug GnRH führte allerdings zu weiteren Sekretionsanstiegen, die in ihren Maxima den Anstiegen nach Analoggabe vergleichbar sind. Dieser Effekt könnte wie schon oben für das Analog beschrieben, ebenfalls damit erklärt werden, daß die Emiozytose bei weiterer Stimulation durch einen Biosynthesepool unterstützt wird. Nach Stimulation mit der sechsten Dosis war der LH-Serumkonzentrationsanstieg nach zwei Stunden noch nicht beendet.

Ähnliche Effekte wie bei der oben beschriebenen wiederholten Gabe von 200 ug originärem GnRH konnte auch bei der wiederholten Gabe der gleichen Menge von originärem GnRH bei kryptorchen Kindern beobachtet werden (Abb. 8, 9). Hier war die Wirkung der zweiten Dosis ebenfalls von größerer Dauer und die Maximalanstiege waren z.T. sogar höher als nach Gabe von 20 ug des Analogs. Allerdings waren die LH- und FSH-Sekretionsanstiege nach 20 ug Analogstimulation über wenigstens 6 Stunden erhöht, sodaß man davon ausgehen kann, daß die Gabe 1 ug/Kg körporgewicht bei Kindern einer wahrscheinlich ausreichenden Dosierung entsprechen.

Insgesamt ist keine Verbesserung der LH-FSH-Ratio gegenüber dem GnRH feststellbar wie diese bei anderen Analogen bekannt ist. (Kuhl et al., 1976, Schönberger et al., 1979).

Aufgrund dieser Ergebnisse scheinen die Probleme, wie sie sich bei früheren Therapieversuchen mit originärem GnRH stellten, so die kurze Wirkdauer und die geringe pernasale Resorption (Happ et al., 1975a), weit geringer geworden zu sein. Dennoch macht die hohe Wirksamkeit des hier getesteten Analogs die pernasale Applikation nicht völlig problemfrei. Denn zum einen stellt sich die Frage der unterschiedlichen Resorptionsquote der jeweiligen Individuen, zum anderen können Erkrankungen der Nasenschleimhaut wie beispielsweise Entzündungen oder Atrophien einen ungünstigen Einfluß auf die Resorption nehmen. Die Anwendungstechnik eines Nasensprays setzt zusätzlich die Mitarbeit des Patienten voraus, was bei Kleinkindern nicht im vollen Umfang gegeben ist.

Andererseits ist die subcutane Applikation bei Kindern und bei sensiblen Patienten möglicherweise undurchführbar, sodaß

gerade hier trotz des hohen Substanzverbrauches und der nicht ganz sicheren Resorptionsquote die pernasale Applikation ihre Berechtigung hat.

Auch die inzwischen mit diesem Analog durchgeführten Langzeitbehandlungen an eugonadotropen Männern (Happ et al., 1978a), an präpubertären Jungen mit ein- oder beidseitigen Kryptorchismus (Happ et al., 1978c, Frick et al., 1980) zeigten, daß eine optimale therapeutische Dosierung nicht ganz unproblematisch ist. Nach Gabe von 5 ug s.c. des Analogs zweimal täglich über vier Wochen bei sechs eugonadotropen Männern zeigte sich nämlich nach zwei bzw. vier Wochen ein signifikanter Abfall der LH- sowie FSH-Sekretion nach Testung mittels einer Standarddosis von 0,25 ug GnRH i.v.. Bei einem der beiden mit 50 ug pernasal zweimal täglich behandelten Eugonadotropen zeigte sich ein zumindest fraglicher LH-Sekretionsabfall nach 30 Tagen. Bei einem weiteren Eugonadotropen war die LH-Sekretionsantwort nach 30 Tagen eher angestiegen (Happ et al., 1978) . Die Gabe von zweimal 25 ug bzw. zweimal 50 ug/Tag des Analogs pernasal bei präpubertären kryptorchen Jungen über vier Wochen bzw. drei Monate führte bei einigen Patienten zu einer niedrigeren FSH-Sekretion nach Gabe von GnRH-Standardtestdosen. Ebenso wurde bei denjenigen dieser Patienten, die vor Behandlung basale FSH-Serumspiegel über 5 mU/ml IRP_2 hatten, ein Abfall der basalen FSH-Serumspiegel nach Behandlung gefunden (Happ et al., 1978a). Bei der Behandlung von 18 Jungen mit ein- oder beidseitigem Kryptorchismus (Frick et al., 1980) mit Dosen von 50 ug pernasal des Analogs alle 48 Stunden über 36 Tage bzw. mit 50 ug pernasal des Analogs alle 24 Stunden über 36 Tage fand sich für die letztere Gruppe ein annähernd kontinuierlicher Abfall der LH- und FSH-Response über 36 Tage, während sich bei der

Gruppe, die 50 ug des Analogs pernasal alle 48 Stunden erhielt die Serummittelwerte von LH und FSH über den Untersuchungszeitraum von 36 Tagen nicht signifikant änderten.

Ähnlich potente GnRH-Analoga wie das D-Ser (TBU)⁶-EA¹⁰-IH-RH (Wiegelmann et al., 1976; Wiegelmann et al., 1977b, Schönberger et al., 1979) zeigten ebenfalls bei Langzeitbehandlung ein Abfallen der LH-bzw. FSH-Serumspiegel. Dabei fand Wiegelmann et al. (1977a), daß diese Suppressions-effekte abhängig waren von der Dosis wie auch vom Applikationsintervall. Sowohl bei täglich einmaliger s.c. Gabe von 1,25 ug bzw. 2,5 ug D-Ser (TBU)⁶-EA¹⁰-LH-RH nahmen die LH- bzw. FSH-Serumanstiege bereits in der 2. Woche ab. Lediglich die IH-Anstiege nach Gabe von 1,25 ug verminderten sich nicht. Nach einer Gabe von 5 ug des D-Ser (TBU)⁶-EA¹⁰-LH-RH nur alle zwei Tage trat weder eine IH- noch eine FSH-Suppression auf. Gegen die (Wiegelmann et al., 1977) erstellte Hypothese eines Feedbacks durch Sexualsteroid e sprechen die Beobachtungen von Happ et al. (1978a), bei denen es zu Suppressionsphänomenen trotz Testosteronabfalls kam. Auch E₂ und Prolaktin waren nach Untersuchungen von Davies et al. (1977) trotz verminderter Stimulierbarkeit der Gonadotropine nicht verringert. Gegen die von Glenn et al. (1975), Mandelbaum et al. (1976), Van Loon et al. (1975) beschriebene Antikörperbildung als Ursache für die Suppressionsphänomene spricht die Reversibilität der Suppressionsphänomene (Happ et al., 1978b). Die oben schon genannte Theorie, daß nämlich für diese Suppressionsphänomene Rezeptoralterationen auf hypophysärer Ebene verantwortlich sind, ist derzeit am wahrscheinlichsten.

Potenter noch als D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA haben sich in-
zwischen das oben schon erwähnte D-Ser(TBU)⁶-EA¹⁰-GnRH
wie auch ein neues Analog D-Trp⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA erwiesen.
(Kuhl et al., 1976; Koch et al., 1977; Jaramillo et al., 1978;
König et al., 1975; Sandow et al., 1978).

Bewährt hat sich das D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA in der
Therapie bisher bei der Behandlung des Hodenhochstandes, wo-
bei die therapeutischen Erfolge etwa mit denen der HCG-Therapie
vergleichbar sind (Deutsches Ärzteblatt, 1974).

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die pernasale Wirksamkeit des GnRH-Analogs D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA an Erwachsenen bzw. präpubertären Jungen untersucht. Bei gesunden Erwachsenen brachte die Gabe von 50 µg des Analogs bezüglich Sekretionsmaximum der Gonadotropine den besten Effekt.

Die LH-Sekretionsmaxima lagen nach subcutaner Stimulation mit 5 µg des D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA um 20% über den Sekretionsmaxima nach pernasaler Stimulation mit 50 µg des gleichen Analogs, während sich die FSH-Sekretionsmaxima nur unwesentlich von einander unterschieden. Für LH wurde dies auch durch die Erstellung der Flächenintegrale unter den LH-Sekretionskurven bestätigt. Hier lagen die Werte nach pernasaler Stimulation mit 50 µg etwa 35% unter denen nach subcutaner Stimulation. In beiden Fällen jedoch waren die Serumgonadotropinspiegel über mindestens 8 Stunden erhöht.

Die mehrmalige Gabe von 200 µg originärem GnRH bei Erwachsenen und präpubertären Jungen brachte erst nach wiederholter Gabe ähnlich hohe Maximalanstiege bzw. verlängerte Wirkdauer.

Die pernasale Gabe von 20 µg GnRH bei einem präpubertären Jungen brachte eine Erhöhung der Serumgonadotropine LH- und FSH über wenigstens 6 Stunden.

Die Dosis von 25 bis 50 µg pernasal scheint demnach für die Langzeittherapie geeignet. Probleme in der Langzeittherapie entstehen jedoch durch eine Desensibilisierung der Hypophyse. Hier bleibt noch zu prüfen, ob und in welcher Dosierung bzw. mit welchen Applikationsintervallen eine Desensibilisierung der Hypophyse zu umgehen ist.

VIII. ANHANG

VIII.1. TABELLENVERZEICHNIS

Seite

Tabelle 1	Luteinisierungshormon (LH) im Serum bei einem männlichen Probanden (D.M.) nach pernasaler Gabe von 10, 20 50, 100, 200 und 500 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA	50
Tabelle 2	Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum bei einem männlichen Probanden (D.M.) nach pernasaler Gabe von 10, 20, 50, 100, 200 und 500 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA	51
Tabelle 3	Luteinisierungshormon (LH) im Serum bei 6 gesunden Männern nach pernasaler Gabe von 20 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA	52
Tabelle 4	Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum bei 6 gesunden Männern nach pernasaler Gabe von 20 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA	53
Tabelle 5	Luteinisierungshormon (LH) im Serum bei 6 gesunden Männern nach pernasaler Gabe von 50 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA	54
Tabelle 6	Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum bei 6 gesunden Männern nach pernasaler Gabe von 50 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA	55

Tabelle 7	Luteinisierungshormon (LH) im Serum bei 6 gesunden Männern nach pernasaler Gabe von 100 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ - GnRH-EA	56
Tabelle 8	Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum bei 6 gesunden Männern nach per- nasaler Gabe von 100 ug D-Leu ⁶ -des- Gly ¹⁰ -GnRH-EA	57
Tabelle 9	Vergleich der Nettomaximalanstiege von LH und FSH im Serum nach pernasaler Gabe von 20, 50 und 100 ug D-Leu ⁶ -des Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei 6 gesunden Männern	58
Tabelle 10	Intraindividueller Vergleich der Gonado- tropinsekretion nach 50 ug pernasaler und 5 ug subcutaner Gabe von D-Leu ⁶ -des- Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei 3 gesunden Männern	59
Tabelle 11	200 ug originärem GnRH pernasal 6mal im Abstand von 2 Stunden bei 2 gesunden Männern. Luteinisierungshormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum nach Gabe der 1- und der 6. Dosis	60
Tabelle 12	Luteinisierungshormon (LH) und Follikel- stimulierendes Hormon (FSH) im Serum nach pernasaler Gabe von 200 ug originärem GnRH im Abstand von 1 Stunde bei 3 kryptorchen Jungen	61

Tabelle 13	Luteinisierungshormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum nach pernasaler Gabe von 20 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei einem kryptorchen Jungen (W.J.)	63
------------	---	----

Tabelle 1

Luteinisierungshormon (LH) im Serum bei einem männlichen
 Probanden (D.M.) nach pernasaler Gabe von 10, 20, 50,
 100, 200 und 500 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

Dosis	-60'	-30'	0'	MBL	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'	420'	480'	Max	ΔMax
10 µg	39,5	26,3	26,9	30,9	32,4	34,1	31,9	28,6	24,7	21,0	22,5	36,5	29,5	29,7	36,5	5,6
20 µg	36,1	24,0	11,0	23,7	19,0	41,5	46,8	42,9	44,3	44,3	49,2	32,3	42,6	33,9	49,2	25,5
50 µg	16,6	17,7	16,1	16,8	36,5	34,0	47,4	37,5	37,9	31,7	46,6	39,7	27,7	25,2	47,4	30,6
100 µg	34,2	20,5	26,9	27,2	24,5	42,4	43,2	50,7	47,0	53,4	50,9	53,3	52,5	39,0	53,3	26,1
200 µg	25,7	25,1	25,3	25,4	27,8	45,6	49,4	55,7	57,8	55,4	50,8	48,4	42,2	38,9	57,8	32,4
500 µg	44,9	29,0	39,2	37,7	29,1	49,8	54,6	44,3	53,3	58,1	59,2	55,2	59,0	51,5	59,2	21,5

Max : Maximum

MBL : "mean basal level"

ΔMax : Nettomaximalanstiege

Tabelle 2

Follikelstimulierendes Hormon₆ (FSH) im Serum bei einem männlichen Probanden (D.M.) nach pernasaler Gabe von 10, 20, 50, 100, 200 und 500 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

Dosis	-60'	-30'	0'	MBL	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'	420'	480'	Max	ΔMax
10 µg	14,6		14,2	14,4	13,9	15,2	14,8	13,5	13,8	12,8	12,3	14,9	14,1	13,4	15,2	0,8
20 µg	12,1	11,5	11,5	11,7	13,2	13,7	13,5	12,7	17,2	16,9	16,7	14,8	16,2	14,8	17,2	5,5
50 µg	10,1	8,1	10,4	9,5	11,6	14,0	12,6	11,7	13,7	15,0	15,3	14,1	14,4	13,3	15,3	5,8
100 µg	12,5	13,0	11,2	12,2	15,6	12,4	18,6	20,7	23,2	24,8	23,2	24,2	21,5	11,2	24,8	12,6
200 µg	13,1	12,6	11,9	12,5	12,7	14,4	18,3	21,0	22,4	27,7	24,3	24,9	23,6	19,8	27,7	15,2
500 µg	11,2	12,8	11,9	12,0	16,0	18,3	17,8	19,2	22,6	26,4	25,0	25,8	25,9	24,6	26,4	14,4

Max : Maximum.

MBL : "mean basal level"

ΔMax : Nettomaximalanstiege

Tabelle 3

Luteinisierungshormon (LH) im Serum bei 6 gesunden
Männern nach pernasaler Gabe von 20 ug
D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

Proband	-60'	-30'	0'	MBL	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'	420'	480'	Max	Δ Max
M.	36,1	24,0	11,0	23,7	19,0	41,9	46,8	42,9	44,3	44,3	49,2	32,3	42,6	33,9	46,8	23,1
F.L.	24,4	25,0	29,3	26,2	20,0	30,1	32,1	43,8	39,5	35,2	35,7	20,5	31,8	21,5	43,8	17,6
H.E.	25,4	26,5	22,9	24,9	16,5	15,2	24,3	10,1	18,2	21,2	39,1	15,8	10,1	21,5	39,1	14,2
S.H.	11,7	11,3	10,8	11,2	10,9	11,2	13,6	11,9	12,0	19,3	14,8	11,2	13,2	13,0	19,3	8,1
S.D.	18,2	19,0	15,9	17,7	19,6	17,2	22,5	21,2	21,0	33,0	17,0	17,0	24,9	19,0	33,0	15,3
R.W.	17,5	15,2	15,1	15,9	27,5	29,2	19,8	20,8	16,7	13,4	18,6	11,8	23,8	17,2	29,2	13,3
$\bar{X}$	22,2	20,2	17,5	21,6	18,9	24,1	26,5	25,1	25,3	27,7	29,1	18,1	24,4	21,0	35,2	15,3
SE	8,5	6,1	7,3	5,9	5,4	11,5	11,6	14,8	13,3	11,6	14,2	7,7	12,0	7,1	10,2	5,0
SEM	3,5	2,5	3,0	2,4	2,2	4,7	4,8	6,1	5,4	4,8	5,8	3,2	4,9	2,9	4,2	2,0

MBL : "mean basal level"

Max : Maximum

Δ Max : Nettomaximalanstiege

Tabelle 4

Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum
bei 6 gesunden Männern nach pernasaler Gabe von
20 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

Proband	-60'	-30'	0'	MBL	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'	420'	480'	Max	ΔMax
D.M.	12,1	11,5	11,5	11,7	13,2	13,7	13,5	12,7	17,2	16,9	16,6	14,8	16,2	14,8	17,2	5,5
F.L.	15,5	14,1	14,8	14,8	15,6	12,5	11,2	11,6	13,6	13,7	14,0	12,6	11,8	11,9	14,0	0,8
H.E.	4,0	3,8	4,0	3,9	3,8	4,2	4,3	4,2	3,7	3,9	4,1	4,4	4,0	3,5	4,4	0,5
S.H.	2,7	2,1	2,3	2,4	1,9	2,0	1,8	2,0	1,9	2,1	2,1	1,9	2,2	2,4	2,4	0,0
J.D.	6,0	5,1	4,8	5,3	5,0	5,1	6,7	7,5	7,6	8,5	6,6	6,4	6,1	6,0	8,5	3,2
R.W.	9,8	11,0	10,0	10,3	11,0	10,4	11,7	11,9	9,9	9,3	9,3	8,7	9,8	9,3	11,9	1,6
$\bar{x}$	8,4	7,9	7,9	8,1	8,4	8,0	8,2	8,3	9,0	9,0	8,8	8,1	8,4	8,0	9,7	1,9
SE	5,0	4,9	4,9	4,9	5,6	4,8	4,6	4,5	5,8	5,6	5,7	4,9	5,2	4,9	5,7	2,0
SEM	2,0	2,0	2,0	2,0	2,3	2,0	1,9	1,8	2,4	2,3	2,3	2,0	2,1	2,0	2,3	0,8

Max : Maximum

MBL : "mean basal level"

ΔMax : Maximum minus basal level

Tabelle 5

Luteinisierungshormon (LH) im Serum bei 6 gesunden
Männern nach pernasaler Gabe von 50 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

Proband	-60'	-30'	0'	MBL	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'	420'	480'	Max	Δ Max	F
D.M.	16,6	17,7	16,1	16,8	36,5	34,0	47,4	37,5	37,9	31,7	46,6	39,7	27,7	25,2	47,4	31,6	166,3
F.L.	27,7	22,6	25,5	25,3	26,5	29,0	37,3	37,1	58,2	61,7	48,0	38,7	57,3	35,0	61,7	36,4	
H.E.	26,6	24,2	31,3	27,4	15,7	42,3	43,1	54,2	46,0	24,4	23,6	25,8	35,5	31,0	54,2	26,8	58,8
S.H.	13,8	8,8	9,7	10,8	20,0	24,0	24,8	23,0	23,9	23,5	21,2	21,0	15,7	11,2	24,8	14,0	
S.D.	22,0	17,0	11,4	16,8	27,9	36,5	31,0	42,2	46,1	79,5	62,0	60,8	34,8	58,0	79,5	62,7	267,1
R.W.	21,0	23,6	25,2	23,3	33,2	27,5	42,5	44,5	47,0	44,5	42,5	36,3	35,5	22,2	47,0	23,7	
$\bar{X}$	21,3	19,0	19,9	20,1	26,6	32,2	37,7	39,8	43,2	44,2	40,5	37,1	34,4	29,6	52,4	32,4	164,1
SE	5,4	5,9	8,7	6,3	7,8	6,7	8,5	10,3	11,5	22,5	15,6	13,8	13,6	15,6	18,1	16,6	
SEM	2,2	2,4	3,6	2,6	3,2	2,7	3,5	4,2	4,7	9,2	6,4	5,7	5,5	6,4	7,4	6,8	

Max : Maximum

MBL : "mean basal level"

Δ Max : Nettomaximalanstiege

F : Flächenintegrale unter den Kurven der Nettoanstiege

Tabelle 6

Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum
bei 6 gesunden Männern nach pernasaler Gabe von
50 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

Proband	-60'	-30'	0'	MBL	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'	420'	480'	Max	ΔMax
D.M.	10,1	8,1	10,4	9,5	11,6	14,0	12,6	11,7	13,7	15,0	15,3	14,1	14,4	13,2	15,3	5,8
F.L.	14,0	14,6	13,5	14,0	12,2	13,0	16,5	18,2	21,6	22,0	20,0	20,4	22,2	22,0	22,2	8,2
H.E.	5,8	5,1	5,5	5,5	4,9	4,9	5,5	5,1	6,6	7,1	6,9	5,9	6,7	6,3	7,1	1,6
S.H.	3,6	3,2	2,4	3,1	2,7	2,8	3,4	3,2	3,7	3,6	3,8	3,6	3,0	3,4	3,8	0,7
S.D.	5,5	6,2	4,7	5,5	6,0	6,2	8,2	7,3	8,7	11,5	10,5	11,2	12,0	10,9	12,0	6,5
A.W.	11,0	11,1	12,6	11,6	12,3	12,6	14,6	15,9	17,7	16,8	15,3	13,7	13,0	12,0	17,7	6,1
$\bar{x}$	8,3	8,1	8,2	8,2	8,3	8,9	10,1	10,2	12,0	12,7	12,1	11,5	11,9	11,3	13,0	4,8
SE	4,0	4,2	4,6	4,2	4,2	4,8	5,2	6,0	6,9	6,7	6,3	6,0	6,6	6,4	6,8	3,0
SEM	1,6	1,7	1,9	1,7	1,7	2,0	2,1	2,5	2,8	2,7	2,6	2,5	2,7	2,6	2,8	1,2

MBL: "mean basal level"

Max: Maximum

ΔMax: Nettomaximalanstiege

Tabelle 7

Luteinisierungshormon (LH) im Serum bei
 6 gesunden Männern nach pernasaler Gabe von
 100 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰ - GnRH-EA

Proband	-60'	-30'	0'	MBL	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'	420'	480'	Max	ΔMax
D.M.	34,2	20,5	26,9	27,2	24,5	42,4	43,2	50,7	47,0	53,4	50,9	53,3	52,5	39,0	53,4	26,2
F.L.	21,1	20,7	23,0	21,6	34,8	22,0	39,6	37,8	50,8	50,6	29,2	25,7	38,5	32,6	50,8	29,2
H.E.	15,3	26,8	18,6	20,2	32,1	31,5	31,7	35,9	37,8	41,8	27,7	24,0	33,5	28,5	41,8	21,6
S.H.	9,4	12,5	12,8	11,6	15,0	20,4	16,8	19,9	23,5	25,1	21,1	12,8	22,0	20,0	25,1	13,5
S.D.	11,5	11,0	13,6	12,0	20,3	28,0	33,1	43,1	44,2	38,2	31,5	31,4	29,5	31,0	44,2	32,2
R.W.	21,9	16,8	11,8	16,8	23,9	21,3	19,0	20,0	31,1	25,5	16,6	25,4	21,1	22,1	31,1	14,3
$\bar{X}$	18,9	18,1	17,8	18,3	25,1	21,1	30,6	34,6	31,1	39,1	29,5	28,8	32,9	28,9	41,1	22,8
SE	9,0	5,9	6,2	6,0	7,3	8,5	10,7	12,4	10,3	12,0	11,9	13,5	11,7	7,0	11,1	7,8
SEM	3,7	2,4	2,5	2,5	3,0	3,5	4,4	5,1	4,2	4,9	4,8	5,5	4,8	2,9	4,5	3,2

MBL : "mean basal level"

Max : Maximum

ΔMax : Nettomaximalanstiege

Tabelle 8

Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum
bei 6 gesunden Männern nach pernasaler Gabe
von 100 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA

Proband	-60'	-30'	0'	MBL	30'	60'	90'	120'	180'	240'	300'	360'	420'	480'	Max	ΔMax
M.	12,5	13,0	11,2	12,2	15,6	12,4	18,6	20,7	23,2	24,8	23,2	24,2	21,5	11,2	24,8	12,6
L.	13,6	13,6	13,2	13,5	13,9	15,0	17,4	20,9	18,3	18,2	21,1	19,7	19,7	19,7	21,1	7,6
H.E.	5,2	5,2	4,7	5,0	5,6	4,6	5,6	5,1	5,8	6,1	7,0	6,4	6,4	5,9	7,0	2,0
S.H.	3,4	3,7	4,2	3,8	4,6	4,5	5,8	6,1	6,7	6,7	6,5	5,5	6,3	6,2	6,7	2,9
R.W.	11,8	11,7	11,5	11,7	10,9	13,7	13,1	11,8	11,6	11,4	11,1	13,3	10,8	9,1	13,7	2,0
$\bar{X}$	8,2	8,2	7,9	8,1	8,8	8,8	10,5	11,3	11,4	11,6	12,0	12,1	11,3	9,2	12,8	4,7
SE	5,0	5,1	4,6	4,9	5,4	5,5	6,8	8,0	7,9	8,4	8,3	8,5	7,7	5,9	8,7	4,5
SEM	2,0	2,1	1,9	2,0	2,2	2,3	2,8	3,2	3,2	3,4	3,4	3,5	3,1	2,4	3,5	1,9

MBL : "mean basal level"

Max : Maximum

ΔMax : Nettomaximalanstiege

Tabelle 9

Vergleich der Nettomaximalanstiege von LH und FSH
im Serum nach pernasaler Gabe von 20, 50 und 100 µg
D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei 6 gesunden Männern

Proband	LH _{max} (mU/ml IRP ₂)			FSH _{max} (mU/ml IRP ₂)		
	20 µg	50 µg	100 µg	20 µg	50 µg	100 µg
D.M.	23,1	31,0	26,2	5,5	5,8	12,6
F.L.	17,6	36,4	29,2	0,8	8,2	7,6
H.E.	14,2	26,8	21,6	0,5	1,6	2,0
S.H.	8,1	14,0	13,5	0,0	0,7	0,9
S.D.	15,3	62,7	32,2	3,2	6,5	2,9
R.W.	13,3	23,7	14,3	1,6	6,1	2,0
$\bar{X}$	15,3	32,4	22,8	1,9	4,8	4,7
SE	5,0	16,6	7,8	2,1	3,0	4,5
SEM	2,0	6,8	3,2	0,8	1,2	1,9

Tabelle 10 Intraindividueller Vergleich der Gonadotropinsekretion nach
50 ug pernasaler und 5 ug subcutaner Gabe von
D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei 6 gesunden Männern

Proband	Luteinisierungshormon (LH) ^x (mU/ml IRP ₂)				Follikelstimulierendes Hormon (FSH) (mU/ml IRP ₂)			
	50 ug pernasal		5 ug subkutan		50 ug pernasal		5 ug subkutan	
	ΔMax	F	ΔMax	F	ΔMax	F	ΔMax	F
D.M.	31,0	166,3	110,3	380,3	5,8		8,0	
H.E.	26,8	58,8	18,4	135,1	1,6		2,7	
S.D.	62,7	267,1	29,9	165,3	6,5		2,4	
$\bar{X}$	40,2	164,0	52,9	226,9	4,6		4,4	
SE	wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht errechnet							
SEM								

x in einem Ansatz bestimmt F Flächeneinheiten unter den Kurven der Serum-LH-Nettoanstiege
Δ Max : Nettomaximalanstiege

Tabelle 11

200 ug originärem GnRH pernasal 6mal im Abstand von
2 Stunden bei 2 gesunden Männern. Luteinisierungshormon (LH)
und Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum nach Gabe
der 1. und 6. Dosis

LH (H.R.)	-60'	-30'	0'	MBL	20'	30'	45'	60'	90'	120'	Max	Δ Max
1. Dosis	20	14,5	23	19	31	22	14	25	20	23	31	12
LH (L.P.)												
1. Dosis	21		20	20,5	15	14	29	40	38	30	40	19,5
6. Dosis	27	27	35	29,6	35	34	42	47	39	47	47	17,4
FSH (H.R.)												
1. Dosis	9,2	7,6	7,6	8,1		10,0	9,0	8,4	7,4	8,4	10,0	1,9
6. Dosis	9,3	11,4	9,9	10,2	12,4	9,6	10,3	11,8	13,6	12,1	13,6	3,4
FSH (L.P.)												
1. Dosis	14,5	14,2	15,8	14,8	14,0	14,8	15,2	16,9	13,6	11,9	16,9	2,1
6. Dosis	15,8	14,6	16,4	15,6	17,7	16,4		19,2	16,5	22,4	22,4	6,8
Max : Maximum	Δ Max : Nettomaximalanstiege										MBL : "mean basal level"	

Tabelle 12

Luteinisierungshormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH)
im Serum nach pernasaler Gabe von 200 ug originärem GnRH im
Abstand von 1 Stunde bei 3 kryptorchen Jungen

LH

Proband	-60'	-30'	0'	MBL	20'	30'	45'	60'	90'	105'	120'	150'	180'	Max	Δ Max
O.B.	4,2	3,6	4,1	4,0	4,6	5,1	5,1	4,6	4,8	4,6	4,7	5,5	5,5	5,5	1,5
W.J.	4,5	3,8	4,2	4,2		5,7	5,1	5,6	5,8	5,6	5,4			5,8	1,6
B.A.	12,8	12,0		12,4	14,5	14,2	11,8	12,3	16,0	14,3	15,3	16,1	16,0	16,0	3,6

FSH

O.B.	1,0	1,3	1,3	1,2	0,9	1,1	1,1	1,1	1,2	1,3	0,7	1,2	1,3	0,1
W.J.	1,0	1,6	1,4	1,3		2,8	2,9	2,7	4,3	1,9	5,1		5,1	3,8
B.A.	7,6	7,6	7,1	7,4	9,9	6,6	6,0			4,0	17,6	20,4	20,4	13,0

O.B.: Alter: 9 Jahre Größe: 146 cm Gewicht: 46 kg Diagnose: Malescensus links

W.J.: Alter: 9 Jahre Größe: 143 cm Gewicht: 31 kg Diagnose: Malescensus beidseitig

B.A.: Alter: 9 Jahre Größe: 129 cm Gewicht: 27 kg Diagnose: Malescensus beidseitig; Mukoviszidose

Max: Maximum Δ Max: Nettomaximalanstiege MBL: "mean basal level"

Tabelle 13

Luteinisierungshormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH)
im Serum nach pernasaler Gabe von 20 µg D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA
bei einem kryptorchen Jungen (W.J.)

	-60'	-30'	0'	MBL	30'	45'	60'	90'	105'	120'	240'	360'	Max	ΔMax
LH	4,0	3,8	4,1	4,0	4,9	4,3	4,8	4,8	4,7	4,1	4,6	4,4	4,9	0,9
ΔLH					0,9	0,3	0,8	0,8	0,7	0,1	0,6	0,4	0,9	
FSH	1,5	1,5	1,3	1,4	1,6	2,5	1,9	3,3	2,4	2,8	2,4	1,7	3,3	1,9
ΔFSH					0,2	1,1	0,5	1,9	1,0	1,4	1,0	0,3	1,9	

W.J.: Alter: 9 Jahre Größe: 143 cm Gewicht: 31 kg Diagnose: Malescensus beidseitig

Max : Maximum MBL : "mean basal level"

Δ Max : Nettomaximalanstiege LH: Serum-LH-Nettoanstiege FSH: Serum-FSH-Nettoanstiege

VIII.2. LITERATURVERZEICHNIS

- Arimura, A., Schally, A.V., Saito, T., Müller, E.E., and Bowers, C.Y.: Induction of ovulation in rats by highly purified pig LH-releasing factor (LRF). *Endocrinology* 80: 515 (1977)
- Arimura, A., Matsuo, H., Baba, Y., Debeljuk, L., Sandow, A.V., Schally, A.V.: Stimulation of Release of LH by Synthetic LH-RH in Vivo: I. A Comparative Study of Natural and Synthetic Hormones. *Endocrinology* 90: 163 (1972)
- Baker, H.W.G., Bremner, W.J., Burger, H.G., De Kretser, D.M., Dulmanis, A., Eddie, L.W., Hudson, B., Keogh, E.J., Lee, V. W.K., Rennie, C.C.: Testicular control of the follicle-stimulating hormone secretion. *Recent Prog. Horm. Res.* 32: 429 (1976)
- Barracrough, C.A., and Gorski, R.A.: Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. *Endocrinology* 68: 68 (1961)
- Bartsch, G., Frick, J.: Therapeutic effects of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in cryptorchidism. *Andrologia* 6: 197 (1974)
- Bergada, C., Mancini, R.E., Vilar, O., Rivarola, M.A., Calamera, J.C., Bianculli, C., Schally, A.V., Kastin, A.J.: Effect of chronic administration of synthetic LH-RH-FSH-RH on prepubertal boys and in hypogonadotropic hypogonadism. *Serono Research Foundation, Proceedings of the Conference held at Acapulco, Mexico, 29. Juni - 1. Juli 1972*, S. 299
- Besser, G.M., and Mortimer, C.H.: Gonadotropin-Releasing Hormone Therapy In Hypothalamic-Pituitary Dysfunction, in: Gupta, D., Voelter, W.: *Hypothalamic hormones-chemistry, physiology and clinical applications*. Verlag Chemie, Weinheim S. 496 (1978)

- Bourguignon, J.P., Burger, H.G., Franchimont, P.: Radioimmunoassay of Serum Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH) after Intra-Nasal Administration and Evaluation of the Pituitary Gonadotrophic Response. *Clinical Endocrinology* 3: 437 (1974)
- Bramble, F.J., Houghton, A.L., Eccles, S.S., Murray, M.A.F., Jacobs, H.S.: Specific control of follicle stimulating hormone in the male: postulated site of action of inhibin. *Clin. Endocrinol.* 4: 443 (1975)
- Brown, P.S.: The effect of 5-hydroxytryptamine and two of its antagonists on ovulation in the mouse. *J. Endocrin.* 37:327 (1967)
- Burgus, R., Butcher, M., Amoss, M., Ling, N., Monahan M., Rivier J., Fellows, R., Blackwell, R., Vale, W., Guillemin, R.: Primary Structure of the Ovine Hypothalamic Luteinizing Hormone-Releasing Factor (LRF). *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* (9): 278 (1972)
- Campbell, H.J., Feuer, G., and Harris, G.W.: The effect of intrapituitary infusion of median eminence and other brain extracts on anterior pituitary gonadotrophic secretion. *J. Physiol. Lond.* 170:474 (1964)
- Chang, J.K., Sievertsson, H., Currie, B.L., Bogentoft, C., Folkers, K., Bowers, C.Y.: Synthesis of the Luteinizing-Releasing Hormone of the Hypothalamus and the 8-Lysine Analog. *J. Med. Chem.* 5: 623 (1972)
- Coy, D.H., Vilchez-Martinez, J.A., Coy, E.J., Arimura, A., Schally, A.V.: A Peptide Inhibitor of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LH-RH). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37: 331 (1973)
- Coy, D.H., Schally, A.V., Vilchez-Martinez, J.A., Coy, E.J., Arimura, A.: Stimulatory and inhibitory analogs of LH-RH. In: *Hypothalamic hormones*, edited by Motta, M., Crosignani,

- P.G., Martini, L. Academic Press, London, New York, San-Francisco, Proceedings of the Serono Symposia 6: 1 (1975)
- Dahlen, H.G., Keller, E., Schneider, H.P.G.: Linear Dose Dependent LH Release Following Intranasally Sprayed IRH. Horm. Metab. Res. 6:510 (1974)
- David, M.A., Fraschini, F., and Martini, L.: Control of IH secretion: role of a "short" feedback mechanism. Endocrinology 78: 55 (1966)
- Davis, T.F., Gomez Pan, A., Watson, M.J., Mountjoy, C.Q., Hanker, J.P., Besser, G.M., Hall, R.: Reduces "gonadotrophin response to releasing hormone" after chronic administration to impotent man. Clin. Endocrinol. 6:213 (1977)
- De La Cruz, A., De La Cruz, K.G., Arimura, A., Coy, D.H., Vilchez-Martinez, J.A., Coy, E.J., Schally, A.V.: Gonadotropin-releasing activity of two highly effective and long-acting analogs of luteinizing hormone-releasing hormone after subcutaneous, intravaginal and oral administration. Steril. Steril 26: 894 (1975)
- Desclin, L., Flament-Durand, J., and Gepts, W.: Transplantation of the ovary to the spleen in rats with persistent estrus resulting from hypothalamus lesions. Endocrinology 70: 429 (1962)
- Döcke, F., and Dörner, G.: The mechanism of the induction of ovulation by oestrogens. J. Endocrin. 33: 491 (1965)
- Editorial: Die Behandlung des Hodenhochstandes, Empfehlung der International Health Foundation, Genf, Deutsches Ärzteblatt ³⁴~~71~~ 2337 (1974)
- Endröczy, E., and Hilliard, J.: Luteinizing hormone releasing activity in different parts of rabbit and dog brain. Endocrinology 77 : 667 (1965)

- Fawcett, C.P., Reed, M., Charlton, H.M., and Harris, G.W.: The purification of luteinizing hormone-releasing factor with some observations on its properties. *Biochem.J.* 106:229 (1968)
- Ferland, L., Labrie, F., Coy, D.H., Coy, E.J., Schally, A.V.: Inhibitory Activity of Four Analogs of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in Vivo. *Fertility and Sterility* 26: 889 (1975)
- Fink, G., Gennser, G., Liedholm, P., Thorell, J., Mulder, J.: Comparison of Plasma Levels of Luteinizing Hormone Releasing Hormone in Men after Intranasal Administration. *J. Endocr.* 63:351 (1974)
- Fleischhauer, K., Wittkowski, G.: Morphological aspects of the formation, transport and secretion of releasing and inhibiting hormones. *Acta. Endocrinol. (Kbh.)*, Suppl. 202: 11 (1976)
- Flerko, B.: Einfluss experimenteller Hypothalamusläsion auf die durch Follikelhormon indirekt hervorgerufenen Hemmung der Luteinisation. *Endokrinologie* 34: 210 (1957)
- Flerko, B., and Bardos, V.: Absence of compensatory ovarian hypertrophy in rats with anterior hypothalamic lesions. *Acta. endocrin., Kbh.* 36: 180 (1961)
- Folkers, K., Knudsen, R., Lam, Y.K., Humphries, J., Wan, Y., Bowers, C.Y., Frick, W., Daves, G.D., Darofsky, D.F., and Barofsky, E.: Perspectives and new results on hypothalamic releasing and inhibiting hormones. In: Gupta, D., Voelter, W. *Hypothalamic hormones - chemistry, physiology and clinical applications.* Verlag Chemie, Weinheim, 1978 S. 47

- Franchimont, P., Becker, H., Ernould, C.H., Thys, C.H., Demoulin, A., Bourguignon, J.P., Legros, J.J., Valcke, J.C.: The effect of hypothalamic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) on plasma gonadotrophin levels in normal subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 3: 27 (1974)
- Franchimont, P., Burger, H., Legros, J.J.: Existence of a Follicle-stimulating hormone inhibiting factor "inhibin" in bull seminal plasma. *Nature* 257: 402 (1975)
- Franchimont, P., Demoulin, A., Bourguignon, J.P.: The LH-RH test for clinical diagnosis. In: Charro Salgado A.L., Basic applications and clinical uses of hypothalamic hormones. *Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, American Elsevier Publishing Co. Inc., New York, 1976, S. 244*
- Franchimont, P., Roulier, R.: Gonadotrophin secretion in male subjects. *Prog. Reprod. Biol.*, vol. 2, Karger, Basel, 1977
- Frick, J., Danner, C., Kunit, G., Galvan, G., Bernoider, G.: The Effect of Chronic Administration of a Synthetic LH-RH Analogon Intranasally in Cryptorchid Boys. *International Journal of Andrology* 3: 469-478 (1980)
- Fuxe, K., Hökfelt, T.: The influence of central catecholamine neurons on the hormone secretion from the anterior and posterior pituitary. Neurosecretion, IV. *Internat. Symp. on Neurosecretion, Strasbourg 1966. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1967.*
- Geiger, R., König, W., Wissmann, H., Geisen, K., Enzmann, F.: Synthesis and Characterization of a Decapeptide Having LH-RH/FSH-RH Activity. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 45: 767 (1971)
- Glen, R., Van Loon, G., Brown, G.M.: Secondary Drug Failure Occuring During Chronic Treatment with LHRH: Apperance of an Antibody. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 640 (1975)

- Gonzalez-Barcena, D., Kastin, A.J., Schalch, D.S., Coy, D.H., Fletes, V.M., Ruis-Velasco, M., Schally, A.V.: Clinical studies with a superactive LH-RH analogue. *Acta Endocrinol. Suppl.* 208:316 (1977)
- Griffiths, E.C., Hooper, K.C., Jeffcoate, S.L., Holland, D.T.: The presence of peptidases in the rat hypothalamus, inactivating luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH). *Acta Endocrinol. (Kbh.)* 77: 435 (1974)
- Halasz, B., Pupp, L., and Uhlaric, S.: Hypophysiotrophic area in the hypothalamus. *Endocrinology* 25: 147 (1962)
- Happ, J., Neubauer, M., Egri, A., Demisch, K., Schöffling, K., Beyer, J.: GnRH therapy in males with hypogonadotropic hypogonadism. *Horm. Metab. Res.* 7: 526 (1975a)
- Happ, J., Kollmann, F., Krawehl, C., Neubauer, M., Beyer, J.: Intranasal GnRH Therapy of maldescended testes. *Horm. Metab. Res.* 7: 440 (1975b)
- Happ, J., Neubauer, M., Szamak, F., Demisch, K., Beyer, J.: LH, FSH and Testosterone Responses to Prolonged Infusion of GnRH in Normal Human Males. *Horm. Metab. Es.* 8: 249 (1976)
- Happ, J., Scholz, P., Weber, T., Cordes, U., Schramm, P., Neubauer, M., Beyer, J.: Gonadotropin secretion in eugonadotropic human males and postmenopausal females under long-term application of a potent analog of gonadotropin releasing hormone (GnRH). *Fertil. Steril.* 30: 674 (1978a)
- Happ, J., Hartmann, U., Weber, T., Cordes, U., Beyer, J.: Gonadotropin and testosterone secretion in normal human males after stimulation with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) or potent GnRH analogs using different modes of application. *Fertil. Steril.*, 30: 666 (1978b)

- Happ, J., Weber, T., Callensee, W., Ermert, J.A., Eshkol, A., Beyer, J.: Treatment of cryptorchidism with a potent analog of the gonadotropin releasing hormone. *Fertil. Steril.* 29:552 (1978c)
- Happ, J.: Untersuchungen zur therapeutischen Anwendung von Gonadotropin-Releasing-Hormon und - Analogen bei männlichen Patienten mit idiopathischen sekundärem Hypogonadismus und Pubertas tarda und beim Kryptorchismus. Habilitationsschrift, Mainz 1978
- Harris, G.W.: Hypothalamic control of the anterior pituitary gland. *Ciba Found. Coll. Endocrinology* 4: 106 (1952)
- Heller, S., Blobel, R., Schlumberger, H.D.: Gonadotropin-Releasing-Aktivität im menschlichen Hypothalamus. 6th Wld. Congr. Fertility and Sterility, Tel Aviv, 1968.
- Hohlweg, W., Junkmann, K.: Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* 11:321 (1932)
- Hohlweg, W., und Chanarro, A.: Über die luteinisierende Wirkung des Follikelhormons durch Beeinflussung der luteogenen Hypophysenvorderlappensekretion. *Klin. Wschr.* 14: 196 (1937)
- Jaramillo, C., Salgado, A.Ch., Perez-Infante, V., Puente-Cueva, M., Botella, L.J., Coy, D.H., Schally A.V.: Levels of luteinizing Hormone (LH), Follicle Stimulating Hormone and 17- β -Estradiol in response to D-Trp⁶-LH-Releasing Hormone during different phases of the menstrual cycle in normal women. *Fertil. Steril.*, Vol. 29: 153 (1978)
- Johnson, D.C.: Hypophyseal LH release in androgenized female rats after administration of sheep brain extracts. *Endocrinology* 72: 832 (1963)
- Johnson, D.C.: Effect of hypothalamic extract on hypophysis in immature male rats. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 117:160 (1964)

- Kastin, A.J., Schally, A.V., Gual, C., Midgley, A.R., Bowers, C.Y., Diaz-Infante, A.: Stimulation of LH release in men and women by LH-releasing hormone purified from porcine hypothalami. *J. Clin. Endocrinol.* 29: 1046 (1969)
- Kastin, A.J., Zarate, A., Midgley, A.R., Canales, E.S., Schally, A.V.: Ovulation continued by pregnancy after infusion of porcine LH-RH. *J. Clin. Endocrinol.* 33: 980 (1971)
- Kastin, A.J., Schally, A.V., Gonzalez-Barcena, D., Coy, D.H., Miller, M.C., Porias, H., Schalch, D.S.: Clinical Comparison of Natural LH-RH, Synthetic LH-RH, and Two Analogues of LH-RH. *JCE & M.* 38: 801 (1971)
- Kastin, A.J., Schally, A.V., Gual, C., Arimura, A.: Release of LH and FSH after Administration of Synthetic LH-Releasing Hormone. *JCE & M.* 34: 753 (1972)
- Koch, Y., Bram, T.: Resistance to enzymic degradation of LH-RH analogues possessing increased biological activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 74: 488 (1977)
- Kuhl, H., Kaplan, H.-G., Taubert, H.D.: Die Wirkung eines neuen Analogs des LH-RH, D-Ser(TBU)⁶-EA¹⁰-LH-RH auf die Gonadotropin-Freisetzung bei Männern. *Dtsch. Med. Wschr.* 101: 361 (1976)
- Kumasaka, T. und Bettendorf, G.: Gonadotropin-Releasing-Faktoren im menschlichen Hypophysenvorderlappen, Hypophysenhinterlappen und im Plasma. *Hormon Metabol. Res.* 1: 139 (1969).
- Kumasaka, T., Yaoi, Y., Nishi, N., Saito, M.: Clinical studies on a potent analogue of LH-RH by vaginal route. *Acta Endocrinol. Suppl.* 208: 321 (1977)

- Kuroshima, A., Ishida, Y., Bowers, C.Y. and Schally, A.V.:
Stimulation of release of follicle-stimulating hormone by hypothalamic extracts in vitro and in vivo. *Endocrinology* 76: 614 (1965)
- Labhart, A.: *Klinik der inneren Sekretion*, 3. Aufl., Springer, Berlin, 1978
- Labrie, F., Savary, M., Coy, D.H., Coy, E.J., Schally, A.V.:
Inhibition of Luteinizing Hormone Release by Analogs of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) in Vitro. *Endocrinology* 98: 289 (1976)
- London, D.R., Butt, W.R., Lynch, S.S., Marshall, J.C., Owusu, S., Robinson, W.R., Stephenson, J.M.: Hormonal Responses to Intranasal Luteinizing Hormone Releasing Hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37: 829 (1973)
- Mandelbaum, J., Gayral, M.-N., Piette, F.: Immunisation contre la LHRH de synthèse utilisée à titre thérapeutique en administration prolongée. *Nouvell Presse Med.* 5: 2256 (1976)
- Martini, L., Fraschini, F. and Motta, M.: Hypothalamic mechanism and anterior pituitary functions; in *Advances in the biosciences*. 1. Schering Symp. *Endocrinology*, Berlin 1967, p. 201 (Pergamon Press, London 1969).
- Matsuo, H., Baba, Y., Nair, R.M.G., Arimura, A., Schally, A.V.:
Structure of the Porcine LH- and FSH-Releasing Hormone.
1. The Proposed Amino Acid Sequence. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 43: 1134 (1971)
- Matsuo, H., Arimura, A., Nair, R.M.G., Schally, A.V.: Synthesis of the Porcine LH- and FSH-Releasing Hormone by the Solid-Phase Method. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 45: 822 (1971)

- McCann, S.M., Taleisnik, S., Friedman, H.M.: LH-Releasing activity in hypothalamic extracts. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 104: 432 (1962)
- McCann, S.M., Moss, R.L., Ojeda, S.R., Martinovic, J., Vijayan, E.: Neurotransmitters and neuropeptides in the physiologie of reproduction. *Prog. reprod. Biol.*, Karger, Basel 1977, Vol 2, S.105
- Millar, R., Rossier, G., Aehnelt, C., Hendricks, S.: Biosynthesis if luteinizing hormone - releasing hormone. *S. Afr. Med. Tydskr. (IKW)* 37: 999 (1976)
- Mortimer, C.H., Besser, G.M., Hook, J., Mc Neilly, A.S.: Intravenous, Intramuscular, Subcutaneous and Intranasal Administration of LH/FSH-RH: The Duration of Effect and Occurence of Asynchronous Pulsatile Release of LH and FSH. *J. Clin. Endocrinol.* 3: 19 (1974)
- Mortimer, C.H., McNeilly, A.S., Fisher, R.A., Murray, M.A.F., Besser, G.M.: Gonadotropin-releasing hormone therapy in hypogonadal males with hypothalamic or pituitary dysfunction. *Brit. Med. J.* 4: 617 (1974)
- Monahan, M., Rivier, J., Burgus, R., Amos, M., Blackwell, R., Vale, W., Guillemin, R.: Synthèse totale par phase solide d'un décapeptide qui stimule la sécrétion des gonadotropines hypophysaires LH et FSH. *C.R. Acad. Sc. Paris*, t. 273, 508 (1971)
- Nair, R.M.G., Sagel, J., Colwell, J.A., Mathur, R.S., Powers, J.M., Luborsky-Moore, J.L., Worthington jr., W.C.: Modern concepts on the structure - activity relationships and the mechanism of action of gonadotropin releasing hormone and its superactive analogues. In: Gupta, D., Voelter, W.: *Hypothalamic hormones - chemistry, physiology and clinical applications.* Verlag Chemie, Weinheim, 1978 S. 21

- Nikitowitch-Winer, M.B.: Induction of ovulation in rats by direct intrapituitary infusion of median eminence extracts. *Endocrinology* 70: 350 (1962)
- Otte, P.: Radioimmunologische Bestimmung des follikelstimulierenden Hormons im Serum bei Patienten mit unterschiedlichen gonadalen Störungen. Dissertation Frankfurt a. M., 1982
- Rebar, R., Yen, S.S.C., Vandenberg, G., Naftolin, F., Ehara, Y., Engblom, S., Ryan, K.J., Rivier, J., Amoss, M., Guillemin, R.: Gonadotropin Responses to Synthetic IRF: Dose-Response Relationship in Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36: 10 (1973)
- Reuter, A.M., Hendrick, J.C., Franchimont, P.: Mise au point d'un dosage radio-immunologique rapide des gonadotropines. *Ann. Biol. Chim.* 31: 479 (1973)
- Rippel, R.H., Johnson, E.S., White, W.F., Fujino, M., Yamazaki, I., Nakayama, R.: Ovulating and LH-Releasing Activity of a Highly Potent Analog of Synthetic Gonadotropin-Releasing Hormone. *Endocrinology* 93 : 1449 (1973)
- Rivaille, P., Robinson, A., Kamen, M., Milhaud, G.: Synthèse en phase solide de l'hormone de libération de l'hormone lutéotrophique (LH-RH). *Helv. Chim. Acta*, 54: 297 (1971)
- Rowe, P.H., Racey, P.A., Lincoln, G.A., Ellwood, M., Lehane, J., Shenton.: The temporal relationship between the secretion of luteinizing hormone and testosterone in man. *J. Endocrinol.* (4): 17 (1975)
- Sandow, J., Rechenberg v., W., Baeder, C. and Engelbart, K.: Antifertility Effects of an LH-RH Analogue in Male Rats and Dogs. *Int. J. Fertil.* 25: 213 (1980)
- Sandow, J., Rechenberg v., W., Jerzabek, G., Stoll, W., Strecker, H.: Organ distribution and biological activity of 125-I-labelled LH-RH analogues. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Suppl.* 302: R44 (1978)

- Santen, R.F., Bardin, C.W.: Episodic Luteinizing Hormone Secretion in Man. *J.Clin.Invest.* 52, 2617, 1973
- Sawyer, C.H., Ecerett, J.W., and Markee, J.E.: A neutral factor in the mechanism by which estrogen induces the release of luteinizing hormone in the rat. *Endocrinology* 44: 218 (1949)
- Schally, A.V. and Bowers, C.Y.: Purification of luteinizing hormone-releasing factor from bovine hypothalamus. *Endocrinology* 75: 608 (1964)
- Schally, A.F., Müller, E.E., Arimura, A., Bowers, C.Y., Saito, T., Redding, T.W., Sawano, S., and Pizzolato, P.: Releasing factors in human hypothalamic and neurohypophyseal extracts. *J.Clin. Endocrin.* 27: 755 (1967)
- Schally, A.V., Parlow, A.F., Carter, W.H., Saito, M., Bowers, C.Y. and Arimura, A.: Studies on the site of action of oral contraceptive steroids. II. Plasma LH und FSH levels after administration of antifertility steroids and LH- releasing hormone (LH-RH). *Endocrinology* 86: 530 (1970a)
- Schally, A.V., Arimura, A., Bowers, C.Y., Wakabayashi, I., Kastin, A.J., Redding, T.W., Mittler, J.C., Nair, R.M., Pizzolato, P. and Segal, A.J.: Purification of hypothalamic releasing hormones of human origin. *J.Clin.Endocrinol.* 31: 291 (1970b)
- Schiavi, R., Jutisz, M., Sakiz, B. and Guillemin, R.: Stimulation of ovulation by purified LH-releasing factor (LRF) in animals rendered anovulatory by hypothalamic lesion. *Proc. exp. Biol. Med.* 114: 426 (1973)
- Schiebe, Ch.: Radioimmunologische Bestimmung des luteinisierenden Hormons im Serum bei unterschiedlichen Gonadalen Störungen und anderen endokrinen Krankheitsbildern. Dissertation, Frankfurt a.M., 1982.

- Schindler, A.E., Keller, E., Schneider, H.P.G.: Regulation of the human female reproductive system by feedback mechanism. In: Gupta, D., Voelter, W., Verlag Chemie 1974: Hypothalamic hormones - structure, synthesis and biological activity, Verlag Chemie 1974, S. 207
- Spona, J.: LH-RH actions modulated by sex steroids. *Endocrinologia experimentalis* 8: 19 (1974)
- Spona, J.: Hypothalamic hormone receptors. In: Charro Salgado A.L., Fernández-Durango, R., Lopez Del Campo, J.G.: Basic applications and clinical uses of hypothalamic hormones. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, American Elsevier Publishing Co. Inc., New York, S.87, 1976
- Stewart-Bentley, M., Odell, W., Horton, R.: The Feedback Control of Luteinizing Hormone in Normal Adult Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38, 545, 1974
- Solbach, H.G., Wiegelmann, W.: Intranasal Application of Luteinizing Hormone Releasing Hormone. *The Lancet*, June 2 1259, 1973
- Szontagh, F.E., and Uhlarik S.: The possibility of a direct internal feedback in the control of pituitary gonadotrophin secretion. *J. Endocrin.* 29: 203 (1964)
- Vale, W., Rivier, G.G.J., Monahan, M., Amoss, A., Blackwell, R., Burgus, R., Guillemin, R.: Synthetic Polypeptide Antagonists of the Hypothalamic Luteinizing Hormone Releasing Factor. *Science*, 176 : 933 (1972)
- Van Loon, G.R., Brown, G.M.: Secondary drug failure occurring during chronic treatment LHRH: appearance of an antibody. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 640 (1975)

- Vilchez- Martinez, J.A., Coy, D.H., Arimura, A., Coy, E.J., Hirotsu, Y., Schally, A.V.: Synthesis and biological properties of (D-Leu⁶)-LH-RH and (D-Leu⁶, des Gly-NH¹⁰)-LH-RH ethylamide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 59: 1226 (1974a)
- Vilchez-Martinez, J.A., Schally, A.V., Coy, D.H., Coy, E.J., Debeljuk, L., Arimura, A.: In Vivo Inhibition of LH Release by a Synthetic Antagonist of LH-Releasing Hormone (LH-RH). *Endocrinology*, 95 : 213 (1974b)
- Vilchez- Martinez, J.A., Schally, A.V., Coy, D.H., Coy, E.J., Miller, C.M., Arimura, A.: An in Vivo Assay for Anti-LH-RH and Anti- FSH-RH Activity of Inhibitory Analogues of LH-RH. *Endocrinology* 96, 1130, 1975
- Weber, Th.: Gonadotropinsekretion nach subcutaner und intravenöser Stimulation mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-Äthylamid bei gesunden Männern. Dissertation, Mainz 1980
- Wiegelmann, W., Solbach, H.G., Kley, H.K., Nieschlag, E., Rudorff, K.H., Krüskemper, H.L.: Effect of a New LH-RH Analogue (D-Ser(TBU)⁶- EA¹⁰-LH-RH) on Gonadotrophin and Gonadal Steroid Secretion in Men. *Hormone Res.* 7:1 (1976)
- Wiegelmann, W., Solbach, H.G., Kley, K.H., Krüskemper, H.L.: LH- and FSH Response to Long-Term Application of LH-RH-Analogue in Normal Males. *Horm. Metab. Res.* 9 : 521 (1977a)
- Wiegelmann, W., Solbach, H.G., Kley, H.K., Nieschlag, E., Krüskemper, H.L.: Effects of a New LH-RH Analogue: D-SER(TBU)⁶-LH-RH 1-9 EA¹⁰ on Gonadotrophin and Gonadal Steroid Secretion in Men after Intravenous and Intranasal Application: *Acta Endocrinologica Suppl.* 212: 64 (1977b)

- Wittloski, W.: Drüsenzellen und Hormonlokalisation im Hypophysenvorderlappen. Dtsch. Med. Wschr. 29: 1225 (1971)
- Yamashita, K.: Interstitial cell-stimulating hormone-releasing activity of hypothalamic extracts in the dog. J. Endocrin. 35: 401 (1966)
- Yen, S.S.C., Rebar, R., Vandenberg, G., Naftolin, F., Ehara, Y., Engblom, S., Ryan, K.J., Benirschke, K.: Synthetic Luteinizing Hormone-Releasing Factor: A Potent Stimulator of Gonadotropin Release in Man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 1108, 1972
- Zarate, A., Valdes-Vallina, F., Gonzalez, A., Perez-Ubierna, C., Canales, E.S., Schally, A.V.: Therapeutic effect of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) in male infertility due to idiopathic azoospermia and oligospermia. Fertil. Steril. 24 : 485 (1973)

VIII.3. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	Seite
Abb.1 Serumgonadotropine nach pernasaler Gabe von D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA in unterschiedlicher Dosierung bei einem gesunden Mann	19
Abb.2 Serumgonadotropine nach pernasaler Gabe von D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA in unterschiedlicher Dosierung bei 6 gesunden Männern	21
Abb.3 Serum-LH nach pernasaler Gabe von 50 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei 6 gesunden Männern	23
Abb.4 Serum-FSH nach pernasaler Gabe von 50 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei 6 gesunden Männern	24
Abb.5 Anstieg der Serumgonadotropine nach pernasaler Gabe von D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei 6 gesunden Männern	26
Abb.6 Anstieg der Serumgonadotropine nach Gabe von 5 ug s.c. bzw. 50 ug pernasal des GnRH-Analogs D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei 3 gesunden Männern	28
Abb.7. Verhalten der Serumgonadotropine bei pernasaler Gabe von 200 ug GnRH alle 2 Stunden bei 2 gesunden Männern	30
Abb.8 Verhalten der Serumgonadotropine bei zweimaliger Gabe von je 200 ug GnRH im Abstand von 1 Stunde bzw. einmaliger Gabe von 20 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei kryptorchen Jungen	32
Abb.9 Nettoanstiege der Serumgonadotropine nach zweimaliger pernasaler Gabe von je 200 ug GnRH im Abstand von 1 Stunde bzw. einmaliger Gabe von 20 ug D-Leu ⁶ -des-Gly ¹⁰ -GnRH-EA bei kryptorchen Jungen	33

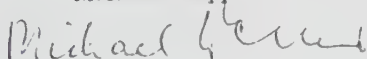
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Universität Mainz zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel " Gonadotropinsekretion nach pernasaler Stimulation mit D-Leu⁶-des-Gly¹⁰-GnRH-EA bei gesunden Männern und präpubertären Jungen " in der Abteilung für Klinische Endokrinologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik unter Leitung von Professor Dr. Jürgen Beyer und Betreuung durch Professor Dr. Joachim Happ ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in - und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Wachenheim, den 30. Oktober 1984

Michael Deppler



Michael Depper

6706 Wachenheim

Roter Turmweg 1

LEBENS LAUF

Am 12.5.1946 wurde ich, Michael Depper, als Sohn des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. med. Ruprecht Depper und seiner Ehefrau Maria Depper, geb. Neumayer, in Kaiserslautern geboren. Die Grundschule besuchte ich in Wachenheim/ Weinstr. von 1952 bis 1956 und legte in der Heimschule Lender in Sasbach/Achern 1965 die Reifeprüfung ab. Anschließend begann ich an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz das Medizinstudium. 1970 heiratete ich Christel Depper, geb. Kohl. Nach einer Unterbrechung legte ich am 21. Oktober 1983 das Medizinische Staatsexamen ab. Die Approbation erlangte ich am 31. Oktober 1983. Z.Zt. bin ich in einer Allgemeinpraxis tätig.

Michael Depper



Herrn Professor Dr. J. Happ, Abteilung für Allgemeine Nuklearmedizin am Zentrum der Radiologie des Klinikums der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei dieser Arbeit. Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. J. Beyer, dem Leiter der Abteilung für klinische Endokrinologie an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz meinen Dank aussprechen für die Bereitstellung der Arbeitsmöglichkeiten.

